Aus der
Augenklinik der Universität Düsseldorf

Direktor: Professor Dr. med. H. Pau

und der

Abteilung für Parasitologie des
Zoologischen Instituts der Universität Düsseldorf

Leiter: Professor Dr. rer. nat. H. Mehlhorn

Licht- und elektronenmikroskopische Untersuchungen an **Litomosoides carinii** (Nematoda: Filariidae) unter besonderer Berücksichtigung des Auges

DISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Beate Lindenblatt

aus Berlin

1982

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41535714_0110

Aus der

Augenklinik der Universität Düsseldorf

Direktor: Professor Dr.med. H. Pau

und der

Abteilung für Parasitologie des
Zoologischen Instituts der Universität Düsseldorf

Leiter: Professor Dr.rer.nat. H. Mehlhorn

Licht- und elektronenmikroskopische Untersuchungen an *Litomosoides carinii* (Nematoda: Filariidae) unter besonderer Berücksichtigung des Auges

DISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Beate Lindenblatt

aus Berlin

1982

Gedruckt mit der Genehmigung der Medizinischen
Fakultät der Universität Düsseldorf

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

gez.:
Prof.Dr.med. H.T. Brüster

Referent
gez.:
Prof.Dr.med.J. Grüntzig

Korreferent
gez.:
Prof.Dr.med.G. Arnold

Inhaltsverzeichnis

		Seite
1.	Einleitung	1
1.1.	Onchozerkose	2
1.2.	Loiasis	4
1.3.	Tropische Elephantiasis	6
1.4.	Therapie der Filariosen	7
1.5.	Tiermodelle	8
1.5.1.	Litomosoides carinii	8
1.5.2.	Übertragung von Mikrofilarien auf Kaninchenaugen	9
2.	Problemstellung	12
3.	Material und Methoden	13
3.1.	Untersuchungen bei natürlicher Infektion in Mastomys natalensis	13
3.2.	Inokulation von Mikrofilarien in Kaninchenaugen	16
3.3.	Licht- und elektronenmikroskopische Untersuchungen	18
4.	Ergebnisse	20
4.1.	Zur Morphologie der adulten Filarien und der Mikrofilarien	20
4.1.1.	Kutikula und Epidermis	20
4.1.2.	Nervensystem und Muskulatur	21
4.1.3.	Verdauungstrakt	22
4.1.4.	Geschlechtsorgane	23
4.2.	Organbefall in unbehandelten und in mit Filariziden behandelten Tieren	26
4.2.1.	Subkutis	26
4.2.2.	Muskulatur	27
4.2.3.	Zentralnervensystem	29
4.2.4.	Parenchymatöse Organe	29
4.2.5.	Retikuloendotheliales System	32

Seite

4.3. Augenbefall in unbehandelten und in mit Filariziden behandelten Tieren 33

4.3.1. Vorderer Augenanschnitt 33
4.3.2. Hinterer Augenabschnitt 34

4.4. Experimentelle Übertragungen von Mikrofilarien auf Kaninchenaugen 36

4.4.1. Subkonjunktivale Inokulation von Mikrofilarien 36
4.4.2. Inokulation von Mikrofilarien in die Vorderkammer 38
4.4.3. Inokulation von Mikrofilarien in den Glaskörper 42

5. Diskussion 47

5.1. Augenbefall 47

5.2. Organbefall unter natürlichen Bedingungen sowie unter filarizider Therapie 54

5.3. Der adulte Wurm 60

6. Zusammenfassung 63

7. Literatur 67

8. Abkürzungsverzeichnis 75

9. Abbildungen 77

1. Einleitung

Der Begriff "Filariosen" umfaßt verschiedene Krankheitsbilder, die durch Fadenwürmer (Nematoda: Filariidae) oder deren Larven hervorgerufen werden. Die aus humanmedizinischer Sicht relevanten Filarien kommen ausschließlich in den Tropen und Subtropen vor.

Vermutlich sind 400 Millionen Menschen durch Filariosen befallen. Die wichtigsten Filariosen sind die tropische Elephantiasis (Wuchereria bancrofti, Brugia malayi) mit etwa 250 Millionen Erkrankten, die Onchozerkose (Onchocerca volvulus) mit ca. 40 Millionen Erkrankten und die Loiasis (Loa loa) mit etwa 13 Millionen Erkrankten.

Die getrenntgeschlechtlichen Filarien leben vorwiegend im Bindegewebe oder im Lymphgefäßsystem des Menschen. Die viviparen Weibchen gebären Millionen von Larven, sogenannte Mikrofilarien, die sich über den Wirtsorganismus verteilen. Zu ihrer Weiterentwicklung benötigen diese einen Zwischenwirt, einen blutsaugenden Arthropoden, in dem sie sich über zwei weitere Larvenstadien zu sogenannten metazyklischen Larven entwickeln. Bei einer erneuten Blutmahlzeit des Zwischenwirtes werden diese infektiösen Larven wieder auf den Menschen übertragen, wo sie sich über ein weiteres Larvenstadium zu adulten Filarien entwickeln.

1.1. Onchozerkose

Die Onchozerkose kommt in Afrika, auf der arabischen Halbinsel, in Mittel- und in Südamerika vor. Die Anzahl der an Onchozerkose Erblindeten wird auf 1 bis 2 Millionen geschätzt.

Die 0,4 mm dicken, weiblichen Adulten von O.volvulus werden bis zu 70 cm lang, die Männchen erreichen eine Länge von 2 bis 4 cm. Knäuelartig aufgerollt liegen beide Geschlechter in subkutanen Knoten (Onchozerkome). Die Weibchen setzen ungescheidete Mikrofilarien ab, die sich im Bindegewebe der Haut über die ganze Körperoberfläche verbreiten. Zwischenwirte sind die Weibchen geographisch verschiedener Kriebelmückenarten der Gattung Simulium, in denen sich die Mikrofilarien innerhalb von 7 Tagen unter zweimaliger Häutung zum dritten, infektiösen Larvenstadium entwickeln. Als Brutplätze für die Kriebelmücken dienen sauerstoffreiche, schnellfließende, 18 bis 22° C temperierte Gewässer. Hieraus resultiert die Verbreitung der Onchozerkose in der Nähe schnellfließender Flüsse und Bäche ("Flußblindheit").

Zu den allgemeinen Symptomen dieser Filariose gehören die erwähnten Onchozerkome. Diese Knoten sind schmerzlos und sitzen vorwiegend an Stellen, an denen die Haut dem Knochen direkt aufliegt.

Weitere Krankheitserscheinungen sind chronische Dermatitiden, die durch Kratzen häufig zu Sekundärinfektionen führen. Bei längerer Krankheitsdauer

verdickt sich die Haut, sie wird lichenifiziert, ödematös und weist Pigmentstörungen auf ("Leopard skin"). Im Bereich des Lymphgefäßsystems werden Entzündungen und Obstruktion beobachtet (Elephantiasis).

Im Auge können Mikrofilarien in der Hornhaut, in der Vorderkammer und im Glaskörper nachgewiesen werden. Im Frühstadium der Erkrankung entwickeln sich im oberflächlichen Drittel des Hornhautstromas punktförmige Infiltrate um abgestorbene Mikrofilarien herum (Keratitis punctata), die sich nach Resorption des Larvenkörpers meist spurlos zurückbilden. Eine langjährige Invasion von Mikrofilarien in das Auge führt zu sklerosierender Keratitis, Iridozyklitis, Chorioretinitis, Optikusatrophie und Sekundärglaukom. Die für die Onchozerkose typische sklerosierende Keratitis beginnt meist in der 2 bis 4 und 8 bis 10 Uhr Position. Zungenförmig schiebt sich eine dichte, weiß-gelbliche Infiltration mit nachfolgender Pigmentation und oberflächlicher Vaskularisation in die Hornhaut vor. Im fortgeschrittenen Stadium ist die gesamte Kornea auf diese Weise verändert. Im Spätstadium kommt es zur Kalzifikation und damit zu Erblindung. Eine leichte Iritis bei sonst reizlosem Auge ist ein weiteres häufiges Symptom. In schweren Fällen kommt es zur Pseudohypopyon-Iritis, saumförmigen Synechien am unteren Pupillarrand, Seklusio oder Okklusio und zur Atrophie des Irisstromablattes.

Im hinteren Augenabschnitt beschrieben Ridley (1945)

und andere Autoren eine Gefäßsklerose der Chorioidea und degenerative Veränderungen des Pigmentepithels mit schollenförmigen Pigmentansammlungen. Kaliberverminderungen der Arterien, Entzündungen im Bereich der Gefäße und der Papille wurden ebenfalls beobachtet.

Die Fundusveränderungen beginnen mit einer Pigmentverschiebung zwischen Makula und Papille. Es schließt sich eine umschriebene Sklerose der Choriokapillaris an, so daß die Aderhautgefäße durchscheinen. Bei der klassischen Verlaufsform dehnt sich die Sklerose zunächst temporalwärts, dann nasalwärts aus. Die Makula wird erst später betroffen. Im Anschluß an ein Ödem bilden sich klumpige, schwarze Pigmentansammlungen oder rotbraune Pigmentflecken im Bereich der Makula (Lit.: Grüntzig, 1981).

1.2. Loiasis

Loa loa, auch bekannt unter dem Namen Wanderfilarie oder afrikanischer Augenwurm, ist ein weitverbreiteter Parasit in Westafrika. Die geographische Verbreitung deckt sich mit der Ausdehnung des afrikanischen Regenwaldes bzw. mit dem Vorkommen des Zwischenwirtes Chrysops spec.

Die weiblichen Filarien erreichen eine Länge von 7 cm, die Männchen von 3,5 cm. Die Weibchen gebären "gescheidete" Mikrofilarien, was bedeutet, daß die Larven über die Geburt hinaus ihre Eihülle behalten.

Sie sind tagsüber zwischen 10 und 13 Uhr im peripheren Blut nachweisbar.

Die adulten Würmer wandern im subkutanen Bindegewebe des Menschen umher, wobei sie flüchtige Hautrötungen und Schwellungen hervorrufen können ("Kamerunbeulen", "Kalabarschwellungen"). Seltene Komplikationen dieser Erkrankung können Pneumopathien, Meningoenzephalitiden, Endokarditiden und Neuropathien sein.

Den Namen Augenwurm verdankt diese Filarie ihrem kurzen dramatischen Auftritt unter der Konjunktiva. Heftiger Juckreiz, stechende Schmerzen, Lichtscheu und Entzündungen zwingen die Erkrankten zu krampfhaftem Lidschluß. Die Belästigung durch das Zucken und Wimmeln am Auge dauert meist nur Stunden. Danach verschwindet die Filarie für Tage oder Monate, bis sie erneut an die Körperoberfläche kommt.

Über das Vorkommen von Loa loa in der Vorderkammer ist mehrfach berichtet worden (Lucot et al., 1972; Osuntokun et al., 1975). Gelegentlich wurde das Auftreten von Lidödemen und Exophthalmus bei L.loa-Infektion beschrieben.

Mikrofilarien sind bisher nur am hinteren Augenpol beobachtet worden, wo sie sich ausschließlich in retinalen und chorioidalen Gefäßen befanden. Maertens et al. (1976) berichten außerdem über Arterienverschlüsse, Netzhautblutungen, tigerartig getüpfelte Proliferationen und Optikusatrophien

unter L.loa - Mikrofilariämie.

1.3. Tropische Elephantiasis

Die Erreger dieser Erkrankung sind W.bancrofti und B.malayi. W.bancrofti ist in Südamerika, Zentralafrika und Asien weit verbreitet. B.malayi kommt ausschließlich in Asien vor. Die bis zu 10 cm langen weiblichen Filarien setzen gescheidete Mikrofilarien ab. Die Männchen erreichen nur eine Länge von 4 cm. Beide Geschlechter halten sich im Bindegewebe, in Lymphgefäßen und in Lymphknoten auf. Über die Lymphe erreichen auch die Mikrofilarien das periphere Blut, wo sie nur nachts zwischen 22 und 2 Uhr nachgewiesen werden können. Als Zwischenwirte fungieren die nachts stechenden Mückenarten Aedes spec. und Culex spec.

Die subjektiven Frühzeichen der Erkrankung bestehen in Parästhesien und Schwäche der Extremitäten, Juckreiz im Bereich der Achselhöhlen sowie Schmerzempfindungen im Bereich der Leisten und der Hoden. Objektive Frühsymptome sind vergrößerte Lymphknoten, Lymphangitiden und eine Eosinophilie. Erst später sind eine Milzvergrößerung, Lungeninfiltrate und eine schwere Lymphstauung im Bereich der Extremitäten zu beobachten. Innerhalb einiger Jahre entwickelt sich infolge des chronischen lymphostatischen Ödems mit fibrosklerotischen Veränderungen eine derbe, irreversible Gewebsschwellung, die Ele-

phantiasis.

Häufigste Veränderungen am Auge sind Lidschwellungen. Lediglich von Dissanaike et al. (1974) liegt über das subkonjunktivale Vorkommen von B. malayi eine Mitteilung vor. Adulte von W.bancrofti wurden dagegen mehrfach in der Vorderkammer beobachtet und extrahiert (Barkan, 1876; Nayar, 1932; Wright, 1934; Tawara, 1936; McMullen, 1937; Chatterji, 1954). Das intraokulare Auftreten der Würmer war meist von einer heftigen exsudativen Iritis mit Sekundärglaukom und einzelnen runden Netzhautblutungen begleitet.

Über das intraokuläre Vorkommen von Mikrofilarien liegt nur eine Beobachtung von McMullen (1939) vor, der 2-3 Larven von W.bancrofti in der Vorderkammer eines Patienten fand.

1.4. Therapie der Filariosen

Für die Filariosen gibt es keine befriedigende Prophylaxe und Therapie. In den endemischen Gebieten, wo eine Re-Infektion nicht ausgeschaltet werden kann, wird von einer medikamentösen Behandlung abgeraten. Außerhalb der endemischen Gebiete kann mit dem Mikrofilarizid Diäthylkarbamazin (Hetrazan^{R}) und dem Makrofilarizid Suramin (Bayer 205^{R}) behandelt werden.

Hinzu kommen chirurgische Maßnahmen wie plastische

Verfahren bei Elephantiasis oder Entfernung der erreichbaren Hautknoten bei Onchozerkose. Die medikamentöse Behandlung ist mit erheblichen Gefahren verbunden. Es wurden tödliche Komplikationen durch toxische Wirkungen und allergische Reaktionen beobachtet.

1.5. Tiermodelle

Wegen ihrer hohen Wirtsspezifität sind humanpathogene Filarien in der Regel nicht auf die üblichen Versuchstiere zu übertragen.

In der pharmakologischen Forschung benutzte man deshalb anfangs zur Testung filarizider Substanzen von tierpathogenen Filarien befallene Versuchstiere, die in der freien Wildbahn gefangen worden waren. Neben hohen Kosten war die fehlende Standardisierbarkeit und Reproduzierbarkeit der Versuchsbedingungen und Ergebnisse ein Nachteil dieser Methode. Es war daher ein großer Fortschritt, als es gelang, die Nagerfilarie Litomosoides carinii unter Laboratoriumsbedingungen in Kleinnagern zu kultivieren.

1.5.1. Litomosoides carinii

Der Fadenwurm Litomosoides carinii wurde erstmals von Travassos (1919) unter dem Namen Filaria carinii

beschrieben (Lit.: Vaz, 1934). Er ist als Parasit verschiedener Nager in weiten Teilen Nord- und Südamerikas verbreitet. Die getrenntgeschlechtlichen, adulten Würmer leben in der Pleurahöhle, seltener in der Bauchhöhle ihres Wirtes. Die Weibchen erreichen eine Länge von 50 bis 130 mm, die Männchen von etwa 25 mm. Die weiblichen Adulten setzen gescheidete Mikrofilarien ab, die über den Lungenkreislauf in das periphere Blutsystem gelangen. Als Zwischenwirt dient die blutsaugende, tropische Rattenmilbe Bdellonyssus bacoti (syn. Macronyssus b., Ornithonyssus b., Liponyssus b.), in der nach zwei Häutungen aus den Mikrofilarien metazyklische, infektiöse L_3-Larven werden (Williams, 1948). Bei einem erneuten Saugakt der Milbe gehen diese wieder auf den Hauptwirt über und erreichen über das Lymphgefäßsystem und die großen, zum rechten Herzen führenden Venen die Kapillaren der Lunge. Nach dem Übertritt in den Pleuraspalt häuten sie sich noch zweimal und wachsen zu adulten Filarien heran (Wenk, 1967).

1.5.2. Übertragung von Mikrofilarien auf Kaninchenaugen

Duke et al. (1972, 1975 a, 1976 a) führten im Rahmen ihrer Onchozerkose-Forschung verschiedene Experimente mit O.volvulus - Larven an Kaninchenaugen durch. Sie gewannen die Mikrofilarien unter sterilen

Bedingungen aus Hautbiopsien von Onchozerkose-Patienten. Sie immunisierten durch intravenöse Injektionen lebender und abgetöteter Mikrofilarien mehrere Versuchstiere. Anschließend inokulierten sie diesen Tieren lebende Mikrofilarien subkonjunktival. Es zeigte sich, daß die auftretenden Läsionen (Chemosis, Keratitis parenchymatosa, Abszesse) bei den mit lebenden Mikrofilarien vorimmunisierten Tieren zahlreicher und heftiger ausgeprägt waren. Sie galten daher als sensibilisiert gegen Substanzen und Stoffwechselprodukte der Mikrofilarien. Bei wiederholter subkonjunktivaler Inokulation lebender Larven fanden Duke et al. Veränderungen im Sinne einer sklerosierenden Keratitis, wie sie bei der Onchozerkose des Menschen ebenfalls vorkommt. Sie schlossen aus diesen Beobachtungen, daß auch bei der Onchozerkose eine wiederholte Antigenexposition Voraussetzung für das Entstehen okulärer Schäden ist (Duke et al., 1975 a).

In einem weiteren Experiment wurden Art und Schwere kornealer Läsionen verglichen, die durch Larven verschiedener geographischer Verbreitungsgebiete nach subkonjunktivaler Inokulation hervorgerufen worden waren. Duke et al. (1972) stellten fest, daß aus Savannengebieten stammende O.volvulus - Larven ein höheres Vermögen besaßen, in die Kornea einzudringen, und daß unter ihrer Einwirkung schwerere Schäden am Auge auftraten als bei Inokulation von Larven aus Regenwaldgebieten. Sie zogen daraus den Schluß, daß aus der Savanne stammende Larven eine höhere Pathogenität besitzen als jene aus dem Regenwald (Duke et al., 1972; Garner et al., 1973).

Ein weiterer Versuch diente schließlich dazu, die Auswirkungen einer Mikrofilarieninokulation in den hinteren Augenabschnitt zu untersuchen. Hierzu inokulierten Duke et al. (1976 a) O.volvulus - Larven in den Glaskörper und subretinal. Es kam jeweils zu massiven Entzündungen, die über Wochen andauerten. Nach subretinaler Inokulation waren die beobachteten Symptome heftiger und zahlreicher als nach Inokulation in den Glaskörper. Es fanden sich Papillenabblassungen, subretinale, entzündliche Exsudate, Pigmentstörungen, Gefäßverengerungen und Chorioretinitiden. Diese Veränderungen stellten sich jedoch in erheblich kürzerer Zeit ein als die für die Onchozerkose typischen Entzündungszeichen (Duke et al., 1976 a; Garner et al., 1976).

2. Problemstellung

Bisher liegen weder bei human- noch bei tierpathogenen Filariosen elektronenoptische Untersuchungsergebnisse zum Mikrofilarienbefall des Auges vor. In der vorliegenden Arbeit soll daher das Nagerauge bei Mikrofilariämie im Hinblick auf die Larvenverteilung in verschiedenen Augenabschnitten untersucht werden.

In einem Tierexperiment soll nach Inokulation von Mikrofilarien in verschiedene Abschnitte von Kaninchenaugen geprüft werden, ob ähnliche Veränderungen eintreten, wie sie bei der Onchozerkose beobachtet werden können. Außerdem wird untersucht, ob die Larven in der Lage sind, das Auge aktiv zu verlassen.

Eine systematische Untersuchung verschiedener Organe und Gewebe bei natürlicher Infektion und unter Therapie mit verschiedenen Filariziden soll Auskunft über organspezifische Unterschiede der Mikrofilariendichte sowie über Veränderungen der Organverteilung unter Therapie geben. Einen gesonderten Aspekt bilden morphologische Veränderungen der Mikrofilarien unter Therapie.

Zur Morphologie der Adulten von L.carinii liegen bisher keine elektronenmikroskopischen Beobachtungen vor. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit soll daher die Ultrastruktur des Hautmuskelschlauches, des Verdauungstraktes und des weiblichen Fortpflanzungsapparates unter Berücksichtigung der Mikrofilarienentwicklung untersucht werden.

3. Material und Methoden

3.1. Untersuchungen bei natürlicher Infektion in Mastomys natalensis

Der natürliche Wirt von Litomosoides carinii, Sigmodon hispidus litoralis, ist in Gefangenschaft nur unter großem Aufwand zu halten. Aus diesem Grund benutzt man zu Forschungszwecken die leichter zu haltende Rennmaus Mastomys natalensis als Endwirt.

Um die Schwere der Laborinfektion beeinflussen zu können, zerzupft man die infektiösen Milben in Ringerlösung und injiziiert die ausgetretenen metazyklischen Larven nach Auszählung in der Zählkammer dem Labortier subkutan oder intraperitoneal.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden sechs Tiere untersucht, die vom Institut für Chemotherapie der Firma Bayer AG, Wuppertal, zur Verfügung gestellt worden waren*. Zwei Tiere waren mit verschiedenen Filariziden behandelt worden. Dem ersten Tier war die Substanz Diäthylkarbamazin (Hetrazan^{R}) in drei Dosen zu je 250 mg/kg, dem zweiten Tier Metrifonat (Dipterex^{R}) in drei Dosen zu je 100 mg/kg

---

* Mein besonderer Dank gilt an dieser Stelle Herrn Dr. Thomas (Bayer AG, Wuppertal) für die Bereitstellung des Materials.

jeweils um 8^{00} und 16^{00} Uhr des ersten sowie um 8^{00} Uhr des folgenden Tages verabreicht worden. Am zweiten Tag wurde bei beiden Tieren die Mikrofilarienkonzentration im peripheren Blut durch Punktion des retroorbitalen Venenplexus und anschließende Auszählung in der Zählkammer nach Fuchs-Rosenthal bestimmt (Nöller, 1955; Raether et al., 1967). Dabei waren in beiden Punktaten keine Mikrofilarien mehr nachweisbar. Noch am selben Tag wurden die Tiere in Chloroformdampf getötet und zur Entnahme von Organproben seziert. Mit den vier unbehandelten Tieren wurde ebenso verfahren. Sie zeigten am Tag der Sektion Mikrofilarienkonzentrationen zwischen 430/0,1 ml und 520/0,1 ml Blut. Neben den in der Pleurahöhle reichlich vorhandenen adulten Filarien wurden die in der Tabelle 1 aufgeführten Organproben entnommen. Alle Proben wurden in 5 % gepufferter Glutaraldehydlösung fixiert und bis zur Einbettung bei 4° C aufbewahrt.

Tabelle 1 :

Organproben von natürlich infizierten Nagern

Auge	Kornea Iris Bulbuswand Sehnerv
Lymphatisches System	Milz mesenteriale Lymphknoten
Zentralnervensystem	Großhirn
Parenchymatöse Organe	Leber Lunge Niere
Muskulatur	Zwerchfellmuskulatur Oberschenkelmuskulatur Herzmuskulatur
Sonstiges	Innenohr * Subkutis

* Für die Entnahme und elektronenmikroskopische Untersuchung danke ich Herrn Professor Dr.med. Arnold (HNO-Klinik der Universität Düsseldorf).

3.2. Inokulation von Mikrofilarien in Kaninchenaugen

Sechs männlichen Zuchtkaninchen wurden 0,3 ml mikrofilarienhaltige Ringerlösung in Allgemeinnarkose mittels Injektion an verschiedene Abschnitte des rechten Auges appliziert. Die Larvensuspension wurde in einer Konzentration von 612.000 Larven/ml vom Institut für Chemotherapie der Firma Bayer AG, Wuppertal, zur Verfügung gestellt.
Tabelle 2 gibt die Applikationsorte, die Sektionsdaten und die entnommenen Organproben wieder.

Während der gesamten Versuchsdauer wurden die Tiere im zentralen Tierstall der Universität Düsseldorf gehalten, wo sie mit Höveler Geflügel-Pellets gefüttert wurden.

Sie wurden kontinuierlich überwacht, über den Allgemeinzustand wurde ein Protokoll geführt. Sämtliche pathologische Veränderungen an den Augen wurden mit einer KOWA RC-2 Funduskamera dokumentiert.

Zur Probenentnahme wurden die Tiere durch Genickschlag getötet und anschließend seziert. Alle Proben wurden in 5 % gepufferter Glutaraldehydlösung für die Elektronenmikroskopie fixiert und bis zu ihrer Einbettung bei 4° C aufbewahrt.

Tabelle 2:

Mikrofilarieninokulation und Probenentnahme

Tier-Nr.	Gewicht (g)	Applikations-Ort	Sektion (p.i.)	Proben		
				Auge	Drainage	Organe
1	4000	RA: SK	24. Wo.	Ko	Lk	H, Lu, Z, Mi, N
2	2870	RA: SK	27. Wo.	Ko	Lk	wie 1
3	3000	RA: VK	27. Wo.	Ko, Kr, I, Zk	Lk	wie 1
4	3790	RA: VK	38. Wo.	Ko, Kr, I, Zk	Lk	wie 1
5	3200	RA: GK	23. Wo.	B	Lk	wie 1
6	3570	RA: GK	9. Wo.	B	Lk	wie 1

Abkürzungen

B	Bulbuswand	Mi	Milz
GK	Glaskörper	N	Niere
H	Herz	RA	Rechtes Auge
I	Iris	SK	Subkonjunktivale Applikation
Ko	Konjunktiva	VK	Vorderkammer
Kr	Kornea	Z	Zwerchfell
Lk	Lymphknoten	Zk	Ziliarkörper
Lu	Lunge		

3.3. Licht- und elektronenmikroskopische Untersuchungen

Alle Organproben und adulten Filarien wurden sofort nach der Entnahme in frisch angesetztem 5 % Glutaraldehyd, das in 0,5 M Na-Cacodylat-Puffer gelöst war, fixiert (pH 7.2 bis 7.3). Bis zur Weiterverarbeitung wurden die Proben mindestens 24 Stunden bei 4° C im Fixiermittel belassen. Das Glutaraldehyd wurde zunächst durch häufiges Spülen mit reinem Puffer ausgewaschen. Es folgte eine zweistündige Vorkontrastierung mit 2 % OsO_4-Lösung. Nach wiederholtem Auswaschen des freien OsO_4 wurden die Proben über die Alkoholreihe in absolutes Äthanol überführt, wobei auf der Stufe des 70 % Äthanols für zwei Stunden eine Blockkontrastierung mit 1 % Uranylazetat und 1 % Phosphorwolframsäure erfolgte. Danach wurde zunächst in 100 % Äthanol über gebranntem $CuSO_4$ entwässert und dieser anschließend schrittweise durch reines Propylenoxid ersetzt. Zur Gewinnung der Kunstharzstammlösung für die Einbettung wurden Araldit M und Araldit Härter zu gleichen Teilen zusammengefügt und 2 % der Gesamtmenge an Beschleuniger hinzugegeben. Die Proben wurden dann über drei Mischungsstufen (1:3, 1:1, 3:1) vom Propylenoxid in reine Araldit-Stammlösung verbracht, wobei sie in der letzten Mischungsstufe über Nacht belassen wurden, um ein ausreichendes Eindringen des Kunstharzes in alle Strukturen zu gewährleisten. Am folgenden Tag wurden die Proben in 0,5 ml Gelatinekapseln in unverdünnter

Stammlösung eingebettet und 24 Stunden bei 45° C und anschließend 48 Stunden bei 60° C im Brutschrank zur Polymerisation aufbewahrt. Von den ausgehärteten Organblöcken wurden am Reichert OMV-3 Ultramikrotom 0,5 µm dicke Semidünnschnitte angefertigt, die zur lichtmikroskopischen Beobachtung mit einer Lösung aus 1 % Azur II und 1 % Methylenblau in 1 % Borax gefärbt wurden. Die Ultradünnschnitte wurden mit gesättigtem methanolischen Uranylazetat und anschließend mit Bleizitrat kontrastiert (Reynolds, 1963; Venable et al., 1965). Die lichtmikroskopischen Untersuchungen wurden an einem Zeiss Universal-Photomikroskop, die elektronenmikroskopischen Untersuchungen an einem Zeiss Elektronenmikroskop 9 S-2 durchgeführt.

4. Ergebnisse

4.1. Zur Morphologie der adulten Filarien und der Mikrofilarien

4.1.1. Kutikula und Epidermis

Die Kutikula umschließt den gesamten Wurmkörper einschließlich des proximalen und distalen Verdauungstraktes als derbe Hülle. Die Dicke dieser Hülle kann sowohl am gleichen Wurm als auch bei verschiedenen Individuen in Größenordnungen zwischen 1,4 µm und 4,0 µm liegen. Es lassen sich bis zu sieben Schichten unterscheiden, die in ihrer Breite variieren und sich durch unterschiedlich hohe Elektronendichten auszeichnen. Auf Längsschnitten lassen sich im Abstand von 1,8 µm Einkerbungen im Sinne einer Ringelung erkennen. Stellenweise weist die Kutikula Verdickungen auf, die als Kutikula-Leisten dem Wurmkörper zusätzliche Stabilität verleihen. Eine Membran bildet den Abschluß zur Außenwelt (Abb. 1 und 18).

Die etwa 3,5 µm dicke Hypodermis, in der Zellgrenzen nicht zu unterscheiden sind, liegt der Kutikula von innen an. Das Zytoplasma ist von zahlreichen, elektronendichten, granulären Strukturen durchsetzt, deren Konzentration zur Kutikula

hin zunimmt und hier häufig eine radiäre Anordnung aufweist. Dorsal und ventral sind Hypodermalleisten ausgebildet, die sich im Querschnitt tropfenförmig zwischen die Längsmuskelzellen in die Tiefe senken (Abb. 3). Neben Zellkernen enthalten diese Nervenaxone, die von zahlreichen, lamellär angeordneten Zytoplasmafortsätzen umscheidet sind.

Eine weitere Besonderheit sind zwei Seitenleisten, die sich lateral in einem muskelfreien Areal gegenüberliegen (Abb. 1, 7 und 18). Auch sie führen Nervenstrukturen mit sich.

4.1.2. Nervensystem und Muskulatur

Aus einem im vorderen Wurm liegenden, den Ösophagus umschließenden Nervenring entspringen mehrere Axonbündel, die nach kaudal ziehen und neben den Afferenzen der Sinnesorgane die Efferenzen für die Muskulatur enthalten. Je ein Hauptstrang verläuft dorsal und ventral in den Hypodermalleisten, weitere Axone ziehen durch die Seitenleisten. Auf höheren Vergrößerungsstufen lassen sich in ihnen Neurotubuli beobachten (Abb. 2).

Jeweils zwischen den Seitenleisten und den Hypodermalleisten liegen Pakete von mehreren parallel zur Längsachse des Wurmkörpers verlaufenden Muskelzellen. Ringförmig angeordnete Muskelzellen

existieren nicht.

Deutlich läßt sich ein peripherer "kontraktiler" Zellbereich, in dem die Aktin-Myosinfilamente liegen, von einem zentral gelegenen "zytoplasmatischen" Zellbereich unterscheiden (Abb. 3). Letzterer ist sehr elektronenlicht und enthält keine kontraktilen Proteine. Von ihm gehen zytoplasmatische Fortsätze aus, die zu den in den dorsalen oder ventralen Hypodermalleisten gelegenen Nervensträngen ziehen. Der kontraktile Zellbereich zeigt regelmäßige, kerbenartige Einziehungen der Zellmembran, wodurch die Zelle einen gefiederten Aspekt erhält (Abb. 4). Die Achse der Muskelzelle verläuft parallel zur Wurmachse, wogegen die Myofibrillen in Abhängigkeit vom Kontraktionszustand der Zelle einen unterschiedlich spitzen Winkel zu ihr bilden (Abb. 5).

In den höheren Vergrößerungsstufen erkennt man, daß zahlreiche dünne Aktinfilamente um ein dickes Myosinfilament gruppiert sind (Abb. 6).

4.1.3. Verdauungstrakt

Kutikula, Hypodermis und Längsmuskulatur dienen als Hautmuskelschlauch einerseits der Formstabilisierung des Wurmkörpers (Exoskelett), andererseits bilden sie die Wand der mit Flüssigkeit gefüllten "primären Leibeshöhle". In dieser befindet sich

neben den Geschlechtsorganen der Verdauungstrakt, welcher den Wurmkörper als gerades Rohr durchzieht und in die Abschnitte Ösophagus, Darm und Rektum unterteilt werden kann.

Abbildung 7 zeigt einen Ausschnitt aus dem Mitteldarm. Die Darmwand besteht aus einem einschichtigen Epithel, dessen Zellen reichlich elektronendichte Granula und große, elektronenlichte, vakuolenartige Strukturen enthalten (Abb. 8). Das Epithel liegt einer 0,2 µm breiten Basalschicht auf, die die Grenze zur primären Leibeshöhle bildet. Das Darmlumen ist angefüllt mit Verdauungsmaterial.

4.1.4. Geschlechtsorgane

Das männliche Organsystem stellt sich als langer, gewundener Hodenschlauch dar, der mit verschiedenen Entwicklungsstadien von Spermatozyten angefüllt ist und mit dem Rektum in einer gemeinsamen Austrittsöffnung, der Kloake, mündet. Die befruchtungsfähigen Spermatozyten, die eine Größe von 9 x 5 µm erreichen, enthalten neben Mitochondrien und Golgiapparaten zahlreiche elektronendichte strukturarme Granula. Es finden sich keine deutlich begrenzten Zellkerne, auch eine Geißel wird vermißt (Abb. 9).

Bei den weiblichen Adulten sind außer Vagina und Vulva alle Bestandteile des weiblichen Geschlechts-

apparates (Ovar, Ovidukt und Uterus) doppelt vorhanden. Die einzelnen Abschnitte sind unter anderem an der Beschaffenheit des Epithels zu unterscheiden. Die Oogonien entstehen aus einem synzytialen Keimgewebe, das im proximalen Ende des Ovars lokalisiert ist (Abb. 12). Der Ovidukt, die Verbindung zwischen Ovar und Uterus, zeichnet sich durch ein prismatisches, Mikrovilli-tragendes Epithel aus, das einer im Querschnitt halbmondförmigen Muskelschicht aufliegt (Abb. 14). Die Befruchtung der etwa 13 x 8 µm großen Oozyten findet in einem weitlumigen Teil des Uterus statt, der als Receptaculum seminis fungiert (Abb. 10). Bereits kurze Zeit nach der Befruchtung wird eine Eischale (Scheide) ausgebildet. Zwischen den Eischalen befindet sich homogenes, elektronendichtes Material. Die Embryonen durchwandern während ihrer Entwicklung den Uterus von proximal nach distal. Die Abbildungen 16 bis 18 zeigen unterschiedlich weit entwickelte Larven. Die in Abbildung 16 sichtbaren Blastula-Stadien wirken noch recht plump. Deutlich ist auch hier die den Embryokörper umschließende Eischale (Scheide) zu erkennen. Sie wird auch nach der Geburt nicht abgestreift. Auf Abbildung 17 sind bereits weitgehend gestreckte Larven zu sehen. Abbildung 18 zeigt Mikrofilarien, die unmittelbar vor der Geburt stehen. Nicht alle Embryonen entwickeln sich zu reifen Mikrofilarien. Die Abbildungen 13 und 17 zeigen abgestorbene Mikrofilarien im Uteruslumen und im Vaginalbereich.

Die Abbildungen 11 und 13 stellen verschiedene Vaginalabschnitte dar. Die Vagina vera (Abb. 11)

liegt kurz vor der Vulva und zeichnet sich durch eine stark ausgeprägte Ringmuskulatur aus. Das Lumen ist von einem einschichtigen Epithel ausgekleidet, das einen dichten Mikrovillisaum trägt. Die Abbildungen 13 zeigt einen Abschnitt der Vagina uterina, dessen Lumen von reifen Mikrofilarien angefüllt ist. Die Muskulatur des uterinen Vaginalabschnittes ist spärlicher ausgebildet als die der Vagina vera. Auch hier bildet ein einschichtiges, Mikrovilli-tragendes Epithel die innere Auskleidung.

4.1.5. Morphologie der Mikrofilarien

Charakteristisch für die Mikrofilarien von Litomosoides carinii ist, daß sie für die Dauer ihres Aufenthaltes im Hauptwirt ihre Eihülle behalten und diese erst nach Aufnahme in den Zwischenwirt abstreifen. Im übrigen lassen ihre anatomischen Merkmale die Morphologie der Adulten bereits im Ansatz erkennen. Die äußerste Hülle des Larvenkörpers bildet die etwa 24 nm dicke Kutikula, welche eine Ringelung im Abstand von 0,3 bis 0,5 µm zeigt (Abb. 15). An der Kutikula läßt sich eine etwa 6 nm dicke, elektronendichte äußere Schicht von einer 18 nm dicken lichten inneren Schicht unterscheiden (Abb. 19).

Wie bei den Adulten liegt auch bei den Larven der

Kutikula von innen eine Hypodermis an. Diese läßt bereits die Ausbildung von Leisten erkennen, welche schon vereinzelte Axone mit sich führen. Die Längsmuskulatur als dritte Schicht des Hautmuskelschlauches besteht nur aus wenigen Zellen.

Sinnesorgane sind zum Teil bereits entwickelt. Abbildung 19 zeigt die beiden kranial gelegenen Amphiden. Sie bestehen im Querschnitt aus einem Kanal, der bis zu sieben zilienartige Gebilde enthält. Letztere sind an einer großen Zahl Mikrotubuli zu erkennen, die durch eine Membran zu Bündeln zusammengefaßt werden.

Das Nervensystem ist weitgehend ausgebildet. Wie bei den Adulten befindet sich im vorderen Bereich ein Nervenring, von dem aus die Axone in die Peripherie entspringen. Ein durchgehender Verdauungstrakt ist noch nicht entwickelt, ebenso ist eine Differenzierung nach Geschlecht noch nicht möglich. Im übrigen beherrschen undifferenzierte, embryonale Zellen das Bild.

4.2. Organbefall in unbehandelten und in mit Filariziden behandelten Tieren

4.2.1. Subkutis

Ziel der Untersuchung von Gewebeproben aus der Sub

kutis war festzustellen, ob sich die Mikrofilarien in diesem Bereich entsprechend ihrem Ausbreitungsmodus nur intravasal aufhalten oder ob sie auch in den Interzellularraum vordringen.

Bei sämtlichen histologischen und elektronenmikroskopischen Untersuchungen fanden sich die Larven ausschließlich innerhalb der Gefäßlumina. Es fiel auf, daß die Kutis im Vergleich zu den untersuchten inneren Organen nur spärlich befallen war.

4.2.2. Muskulatur

1. Herzmuskulatur

In der Muskulatur besonders des linken Ventrikels waren zahlreiche Mikrofilarien anzutreffen. Sie befanden sich vorwiegend innerhalb der Gefäßlumina, vereinzelt drangen sie aber auch in den Interzellularraum vor (Abb. 21 und 22). Bei unbehandelten und behandelten Tieren waren Anzeichen einer Abwehrreaktion von Seiten des Wirtes nicht zu beobachten. Jedoch schienen die Larven unter filarizider Therapie häufiger in den Interzellularraum einzudringen (Abb. 23).

Die in der HNO-Klinik der Universität Düsseldorf untersuchten Lymphräume des Innenohres waren frei von Mikrofilarien.

2. Zwerchfell

In der Zwerchfellmuskulatur unbehandelter Tiere fanden sich häufig Mikrofilarien. Sie hielten sich ebenfalls vorwiegend intravasal auf, waren jedoch auch interzellulär zu beobachten (Abb. 24). Im Unterschied zur Herzmuskulatur konnten in den Zwerchfellproben öfters Anzeichen einer zellulären Abwehr durch Phagozyten und Granulozyten nachgewiesen werden. Abbildung 25 zeigt eine Mikrofilarie in einem unbehandelten Tier, deren Scheide unter Beteiligung eines eosinophilen Granulozyten mehrfach aufgebrochen wurde. Noch häufiger war eine zelluläre Abwehr in behandelten Tieren nachweisbar. Eine weitere Wurmlarve in einem mit Metrifonat behandelten Tier ist auf Abbildung 26 zu sehen. Sie ist von einem mehrkernigen Phagozyten völlig umschlossen. Zwar scheint die Larvenscheide noch intakt zu sein. Es sind jedoch andere Läsionszeichen nachweisbar. So ist der Raum zwischen Scheide und Kutikula dicht von granulärem Material angefüllt, die Kutikula ist deutlich verbreitert. Zellgrenzen sind nicht mehr zu erkennen und die Organellen sind deformiert. Die Zellkerne wirken geschwollen. Abbildung 27 zeigt eine weitere von einem Phagozyten eingeschlossene Mikrofilarie, die ihre Scheide eingebüßt hat. Die Kutikula ist verbreitert und stellenweise nicht mehr erkennbar. Die Zellgrenzen sind zwar noch vorhanden, jedoch ist das Zytoplasma vermehrt elektronentransparent und die Zellorganellen sind verschwunden oder stark lädiert.

3. Oberschenkelmuskulatur

Ein Mikrofilariennachweis in der Oberschenkelmuskulatur gelang nur vereinzelt. Dabei befanden sich die Larven stets innerhalb der Gefäßlumina. Unter Therapie mit Filariziden konnten keine Larven beobachtet werden.

4.2.3. Zentralnervensystem

Bei den licht- und elektronenmikroskopischen Untersuchungen der Großhirnproben konnten Wurmlarven nur innerhalb der Gefäßlumina nachgewiesen werden. Eine Penetration in die Umgebung trat nicht auf (Abb. 28). Ausschließlich in den Hirnproben unbehandelter Tiere konnten Wurmlarven beobachtet werden. Die Proben der beiden mit Diäthylkarbamazin bzw. Metrifonat behandelten Tiere waren frei von Larven.

4.2.4. Parenchymatöse Organe

1. Lunge

In der Regel befanden sich die Mikrofilarien innerhalb der Kapillarlumina (Abb. 29). Unter Einwirkung von Metrifonat und Diäthylkarbamazin zeigten sich

in unterschiedlichem Ausmaß Läsionszeichen an den Larven. Abbildung 30 zeigt eine Larve mit Veränderungen, wie sie unter Metrifonat sehr häufig beobachtet werden konnten. Neben den bereits beschriebenen Schädigungszeichen wie Kutikulaverbreiterung, Verlust von Zellorganellen und Aufhebung der Zellgrenzen zeigen bestimmte Areale des Larvenkörpers eine extreme Zunahme der Elektronendichte. Andere Bereiche sind dagegen absolut elektronenlicht. Die Larve erhält dadurch einen "gescheckten" Aspekt.

Abbildung 31 zeigt eine weiter fortgeschrittene Larvenzerstörung. Nur noch stellenweise sind larventypische Strukturen wie Kutikula, Muskulatur oder charakteristisch konfigurierte Zellkerne zu erkennen. Im übrigen besteht der Larvenkörper nur noch aus blasenförmigen Gebilden.

2. Leber

Bei unbehandelten wie behandelten Versuchstieren waren zahlreiche Mikrofilarien in der Leber anzutreffen. Sie hielten sich bei unbehandelten Tieren in den Sinusoiden, den zuführenden und den ableitenden kleinen Gefäßen auf (Abb. 32). Gelegentlich gelangten sie jedoch auch in den Interzellularraum. Anzeichen für eine Reaktion des wirtseigenen Abwehrsystems auf die Larven waren bei unbehandelten Tieren nicht festzustellen.

Unter Therapie mit den beiden filariziden Therapeutika beschränkte sich der Aufenthalt der Larven ebenfalls auf die Sinusoide und Kapillaren der periportalen Felder. Diese Larven wiesen jedoch stark

ausgeprägte Läsionen auf (Abb. 33 und 34). Stets waren phagozytierende Zellen an der Elimination der Larven beteiligt. Abbildung 33 zeigt im Lumen eines Sinusoides nur noch die Überreste einer Wurmlarve, die von einem Phagozyten umschlossen ist. Auf Abbildung 34 ist eine quergeschnittene Larve zu sehen, die ebenfalls von mehreren Phagozyten attackiert wird. Eine Scheide ist nicht mehr vorhanden und auch die Kutikula ist nur noch in Fragmenten zu erkennen. Die Zellkerne sind stark angeschwollen und nehmen fast den gesamten Raum der Zelle ein. Ansonsten sind keine Larvenstrukturen mehr zu erkennen.

3. Niere

Bei der Untersuchung der Nierenproben fanden sich nur innerhalb der Kapillarlumina Mikrofilarien. Ein Eindringen in den Zwischenzellbereich insbesondere nach filarizider Therapie konnte nicht beobachtet werden. Verschiedentlich ergab die histologische Untersuchung den Verdacht auf einen Larvenaufenthalt im Tubuluslumen. In diesen Fällen zeigte jedoch die elektronenmikroskopische Kontrolle, daß es sich um blutführende Kapillaren handelte. Auf Abbildung 35 ist eine Mikrofilarie in einer Glomerulumschlinge eines unbehandelten Tieres zu sehen. Weitere Larven zeigen die Abbildungen 36 und 37 in Kapillaren des proximalen und distalen Tubulussystems.

4.2.5. Retikuloendotheliales System

1. Milz

In der Milz wurden Wurmlarven in unbehandelten Tieren häufig nachgewiesen (Abb. 38). Anzeichen für eine Schädigung der Larven durch die in diesem Organ reichlich vorhandenen Abwehrzellen konnten jedoch nur unter Therapie mit filariziden Substanzen beobachtet werden. Abbildung 39 zeigt die Überreste einer längsgeschnittenen Filarienlarve. Vitale Mikrofilarien wurden unter Therapie nicht gefunden.

2. Mesenteriale Lymphknoten

Nur in einer Lymphknotenprobe eines mit Metrifonat behandelten Tieres gelang der Nachweis von Wurmlarven (Abb. 40). Sie sind von pseudopodienartigen Zytoplasmafortsätzen mehrerer Phagozyten umflossen. An einigen Stellen sind Anheftungsstellen zwischen den Larvenscheiden und den Zellmembranen der Abwehrzellen zu erkennen. Im übrigen weisen die Larven jedoch keine Anzeichen für eine Schädigung auf.

4.3. Augenbefall in unbehandelten und in mit Filariziden behandelten Tieren

4.3.1. Vorderer Augenabschnitt

Die Kornea, die Iris, der Kammerwinkel und der Ziliarkörper wurden histologisch untersucht. Der Vorderkammerraum war einer Untersuchung aus präparationstechnischen Gründen nicht zugänglich. Einzelne Präparate wurden zusätzlich elektronenmikroskopisch untersucht, da es gelegentlich schwierig war, allein auf Grund der lichtmikroskopischen Beobachtungen zwischen den dicht gelagerten Pigmentgranula der Zellen von Iris und Ziliarkörper die Anwesenheit quer getroffener Mikrofilarien sicher auszuschließen. Alle diese Untersuchungen führten im Bereich des vorderen Augenabschnittes nicht zum Nachweis von Wurmlarven; ebenfalls wurden keine pathologischen Veränderungen gefunden, die auf die Einwirkung von Mikrofilarien hätten schließen lassen.

Zur Dokumentation der durchgeführten Untersuchungen im Bereich des vorderen Augenabschnittes sollen die Abbildungen 41 und 42 dienen. Abbildung 41 zeigt einen Abschnitt des Hornhautepithels, das nur einer Basalmembran aufliegt. Die Zellen enthalten große pyknotische Kerne, eine Kernmembran ist nicht erkennbar; das Zytoplasma ist Organellen-arm. Eine Bowmann'sche Membran existiert bei M.natalensis

nicht. Deutlich zu erkennen sind die in verschiedenen Ebenen getroffenen Lagen von Kollagenfibrillen des Hornhautstromas.

Abbildung 42 stellt einen in Kammerwinkelnähe getroffenen Ausschnitt von Hornhautrückfläche und Iris dar. Das im Durchschnitt nur 0,8 bis 1,0 µm dicke Endothel liegt einer etwa 3 µm dicken Deszemetschen Membran auf, die aus einer homogenen, elektronendichten Matrix besteht. Das Zytoplasma der Endothelzellen ist reich an Mitochondrien und Golgiapparaten. Die Iris besteht zum größten Teil aus Zellen, die zahlreiche Pigmentgranula enthalten. Den Abschluß zur Vorderkammer bildet ein zarter Zytoplasmasaum, der einander überlappende Zellgrenzen erkennen läßt. An den Überlappungen sind desmosomale Strukturen erkennbar.

4.3.2. Hinterer Augenabschnitt

Die Verbreitung der Mikrofilarien von L.carinii erfolgt über den Blutkreislauf. Auf diesem Weg erreichen sie auch die kapilläre Strombahn der Haut, von wo sie in ihren Zwischenwirt aufgenommen werden können. Ebenso erfolgt die Verschleppung der Larven in alle übrigen Organe und Gewebe des Wirtes, die an die Blutversorgung angeschlossen sind. Im Hinblick auf den hinteren Augenabschnitt kommen daher die Arteria centralis retinae und die

kurzen Ziliararterien als Eintrittspforten in Betracht. Dieser Tatsache wurde bei licht- und elektronenmikroskopischen Untersuchungen im Rahmen der vorliegenden Arbeit dadurch Rechnung getragen, daß auf die Beobachtung der oberflächlichen, retinalen Gefäße und des uvealen Kapillarnetzes besonderes Augenmerk gelegt wurde.

Ein Nachweis von Mikrofilarien in den retinalen Gefäßen wurde nicht erbracht. Ebenso konnten in den vereinzelten Kapillaren des Stratum plexiforme externum keine Wurmlarven beobachtet werden. Regelmäßig fanden sich dagegen Mikrofilarien im Bereich der Chorioidea. Auf den Abbildungen 44 und 45 sind längsgeschnittene Larven in Gefäßen der Choriokapillaris eines unbehandelten Tieres zu sehen. Des öfteren konnte beobachtet werden, daß die Mikrofilarien die Lumina der betroffenen Kapillaren völlig ausfüllten. Abbildung 46 zeigt zwei quergeschnittene Wurmlarven, die die jeweiligen Kapillarlichtungen weitgehend verlegen. Ein Aufenthalt von Larven außerhalb der Gefäße wurde nicht beobachtet.

Unter Therapie mit Diäthylkarbamazin und Metrifonat konnten im Gefäßnetz des hinteren Augenpols keine Wurmlarven nachgewiesen werden.

Die Untersuchungen der Sehnerven erstreckten sich auf den Bereich der Papille mit dem Zinn'schen Gefäßkranz und die eigentlichen Nervenstämme mit ihren Hüllen. Diese Untersuchungen führten nicht zum Nachweis von Wurmlarven.

4.4. Experimentelle Übertragungen von Mikrofilarien auf Kaninchenaugen

Bei allen Tieren betrug die Menge des Inokulats 0,3 ml, was einer Anzahl von etwa 183.000 Wurmlarven entsprach.

4.4.1. Subkonjunktivale Inokulation von Mikrofilarien

Eine subkonjunktivale Inokulation von Mikrofilarien wurde bei zwei Tieren (Nr. 1 und 2) durchgeführt. Applikationsort war die Umschlagsfalte zwischen der pars palpebrae conjunctivae des Unterlides und der pars bulbi conjunctivae des rechten Auges. Das erste Tier (Nr. 1) zeigte weder lokal noch allgemein eine Reaktion auf die Inokulation. Es nahm weiterhin Nahrung an und verhielt sich unauffällig. Am Auge ließ sich kein pathologischer Befund erheben: Konjunktiva und Sklera blieben reizfrei, die brechenden Medien zeigten keine Trübungen, der Fundus war unauffällig. In der 19. Woche post inoculationem (p.i.) verordnete der zuständige Tierarzt eine antibiotische Therapie wegen einer nicht das Auge betreffenden Infektionserkrankung. Das Tier nahm bis zum Ende des Versuches 350 g an Gewicht zu; es wurde in der 24. Woche p.i. durch Genick-

schlag getötet und zur Entnahme von Organproben seziert.

Das zweite Tier (Nr. 2) wies am zweiten auf die Inokulation folgenden Tag eine Konjunktivitis mit deutlich hyperämischen Bindehautgefäßen auf, ansonsten fanden sich am Auge keine pathologischen Veränderungen. Der Allgemeinzustand des Tieres blieb ebenfalls unauffällig, es nahm die angebotene Nahrung weiterhin in ausreichender Menge an und zeigte ein normales Verhalten. Die Konjunktivitis klang im weiteren Verlauf völlig ab, so daß das Auge zum Ende der 1. Woche p.i. einen unauffälligen Aspekt bot. Erst in der 6. Woche p.i. war erneut eine diskrete Injektion der konjunktivalen Gefäße zu sehen, die etwa drei Tage anhielt und dann innerhalb kurzer Zeit wieder zurückging. In der 20. Woche p.i. mußte auch bei diesem Tier wegen einer Infektionserkrankung antibiotisch therapiert werden. Das Tier wurde in der 27. Woche p.i. durch Genickschlag getötet und seziert; es hatte bis zu diesem Zeitpunkt 510 g an Gewicht zugenommen.

Zur histologischen Untersuchung wurden von beiden Tieren Proben aus der Konjunktiva, den Lymphknoten des rechtsseitigen Abflußgebietes sowie aus Herz, Lunge, Zwerchfell, Milz und Niere entnommen und auf das Vorkommen von Mikrofilarien untersucht. Dabei konnte der Nachweis von Wurmlarven oder pathologischen Veränderungen, die auf die Einwir-

kung von Mikrofilarien hätten schließen lassen können, nicht erbracht werden. Lediglich in einzelnen histologischen Präparaten von zervikalen Lymphknoten war nicht sicher zwischen quergeschnittenen Larven und mehrkernigen Leukozyten zu unterscheiden. In diesen Fällen wurde zur Klärung eine elektronenoptische Kontrolle angeschlossen, die jedoch ebenfalls nicht zum Nachweis von Mikrofilarien oder deren Abbauprodukten führte.

4.4.2. Inokulation von Mikrofilarien in die Vorderkammer

Eine Larveninokulation in die Vorderkammer fand bei zwei weiteren Tieren (Nr. 3 und 4) statt.

Tier Nr. 3 zeigte schon am ersten Tag p.i. eine heftige entzündliche Reaktion des vorderen Augenabschnittes mit deutlicher Hyperämie von Konjunktiva und Sklera und einer ausgeprägten Vorderkammertrübung. Der Fundus war nur schemenhaft einsehbar. Auch der Allgemeinzustand des Tieres war deutlich reduziert. Es wirkte apathisch, verweigerte die Nahrungsaufnahme und mied helles Licht. Dieser Zustand blieb bis zum Ende der 1. Woche p.i. unverändert. Im weiteren Verlauf klangen die Symptome der akuten Entzündung ab und auch das Verhalten des Tieres normalisierte sich. Es nahm wieder

Nahrung auf und wirkte lebhafter. In der 3. Woche p.i. traten bei 11^{oo} Uhr hintere Synechien auf, die in der Folgezeit zunahmen und schließlich zirkulär ausgebildet waren. Abbildung 47 zeigt den Zustand des Auges in der 5. Woche p.i.. Der Irissaum ist zirkulär mit der Linsenkapsel verklebt, zwischen 9^{oo} und 3^{oo} Uhr ist er völlig aufgefasert. An diesem Zustand des Auges änderte sich bis zum Versuchsende nichts, die Synechien blieben bestehen, die Pupille zeigte keinerlei Reaktion auf Licht. Auch bei diesem Tier setzte der Tierarzt in der 20. Woche p.i. eine antibiotische Therapie an wegen einer nicht das Auge betreffenden Infektionserkrankung. Bis zu diesem Zeitpunkt hatte das Tier 160 g an Gewicht zugenommen, in der Folgezeit wies es jedoch einen Gewichtsverlust von 21o g auf, so daß es am Tag der Sektion 50 g unter dem Ausgangsgewicht lag. In der 27. Woche p.i. wurde das Tier durch Genickschlag getötet und für die Probenentnahme seziert.

Bei Tier Nr. 4 war die entzündliche Reaktion heftiger: schon am ersten auf die Inokulation folgenden Tag waren die Lider ödematös geschwollen und geringgradig ektropioniert. Die Konjunktiva wies eine Chemosis und eine ausgeprägte Injektion auf. Die Hornhaut war bläulich getrübt; die Vorderkammer zeigte eine deutlich Opaleszenz, wodurch der Einblick in tiefere Augenabschnitte verwehrt wurde. In den folgenden Tagen nahm die Trübung der Vorderkammer weiter zu und bot schließlich einen milchigen Aspekt. Am 5. Tag p.i. bestand noch immer eine

gemischte Injektion. Am 9. Tag p.i. begannen zirkulär von der Peripherie her Gefäße auf die Hornhaut vorzuwachsen, gleichzeitig bestand ein Hypopyon. In der zweiten Woche p.i. waren die Lider eitrig verklebt und das Auge tränte heftig. Die oberflächliche Vaskularisation hatte fast das Hornhautzentrum erreicht. Diesen massiven Befunden am Auge entsprachen Veränderungen des Allgemeinzustandes des Tieres: es reduzierte die Nahrungsaufnahme, wirkte sehr benommen und mied helles Licht. Abbildung 48 zeigt den Zustand des Auges in der 5. Woche p.i., das Lidödem und die Chemosis waren inzwischen abgeklungen. Deutlich ist die sich über die gesamte Hornhaut erstreckende, oberflächliche Vaskularisation zu erkennen. Zwischen 4^{00} und 8^{00} Uhr ist die Hornhaut milchig getrübt. Ferner fällt eine Abflachung der Vorderkammer auf, bei der zumindest peripher in Kammerwinkelnähe die Iris dem Hornhautendothel anzuliegen scheint. Die Pupille ist nicht deutlich zu erkennen. Trotz des Kammerwinkelbefundes war die Tensio zumindest palpatorisch seitengleich. Im weiteren Verlauf wurde die gesamte Hornhaut von einer weißlichen Trübung erfaßt, so daß tiefer gelegene Augenabschnitte der Beobachtung entzogen wurden. In der 18. Woche p.i. war erstmalig eine diskrete Verkleinerung des Bulbus gegenüber der gesunden Seite feststellbar, die in den folgenden Wochen zunahm. In der 20. Woche p.i. wurde dieses Tier ebenfalls von einer Allgemeininfektion befallen, die der zuständige Tierarzt antibiotisch therapierte. Das Tier erholte sich daraufhin rasch, ohne daß der Befund am Auge eine

Tendenz zur Besserung zeigte. Die Phthisis nahm weiterhin zu, in der 23. Woche p.i. maß die Lidspalte nur noch die Hälfte der gesunden Seite. In der 30. Woche p.i. war der Bulbus vollständig von den Lidern bedeckt. Er war auf ein Drittel der ursprünglichen Größe geschrumpft und zeigte eine bläuliche Farbe. Einzelne anatomische Strukturen waren nicht mehr zu unterscheiden. Das Tier wurde in der 37. Woche p.i. durch Genickschlag getötet und zur Probenentnahme seziert. Es hatte seit dem Versuchsbeginn 790 g an Gewicht zugenommen.

Für die histologische Untersuchung wurden von beiden Tieren Proben aus der Konjunktiva, der Kornea, der Iris und dem Ziliarkörper entnommen. Bei der Präparation des Bulbus des Tieres Nr. 4 stellte sich heraus, daß die Vorderkammer völlig aufgehoben war, die Iris lag dem Hornhautepithel vollständig an, war jedoch nicht mit ihm verklebt. Der Glaskörper war bindegewebig organisiert und ließ sich nicht von der Bulbuswand isolieren, ohne Läsionen zu setzen. Proben vom Glaskörper wurden ebenfalls entnommen und eingebettet. Ferner wurden Lymphknoten aus dem rechtsseitigen Abflußgebiet und Organproben von Herz, Lunge, Zwerchfell, Milz und Niere gewonnen und mit dem Lichtmikroskop sorgfältig auf das Vorkommen von Mikrofilarien untersucht. Als Färbemittel für die Semidünnschnitte diente auch hier die bereits erwähnte wässrige Lösung von Azur II und Methylenblau in Borax. Bei der Untersuchung all dieser Proben konnten keine Mikrofilarien nachgewiesen werden. Die entnommenen Glaskörperproben

zeigten eine Anhäufung von Zelldetritus, der reichlich von Granulozyten und Makrophagen durchsetzt war. Auch bei diesen Tieren erbrachte die histologische Untersuchung einiger Lymphknotenpräparate nicht immer eine sichere Unterscheidung zwischen atypisch konfigurierten, mehrkernigen Makrophagen und quergetroffenen Mikrofilarien, so daß eine elektronenoptische Kontrolle angeschlossen werden mußte. Nur durch eine solche Kontrolle konnte durch den eventuellen Nachweis larvenspezifischer Strukturen wie Muskulatur, Kutikula oder Eihüllen (Scheiden) eine sichere Aussage getroffen werden. Diese Kontrollen verliefen jedoch auch alle mit negativem Ergebnis.

4.4.3. Inokulation von Mikrofilarien in den Glaskörper

Bei zwei weiteren Tieren (Tier Nr. 5 und 6) wurde eine Larveninokulation in den Glaskörper vorgenommen.

Schon am ersten Tag p.i. reagierte das Tier Nr. 5 mit einer heftigen Entzündung sämtlicher Augenabschnitte: die Lider waren stark angeschwollen und eitrig verklebt, die Konjunktiva und Sklera zeigten eine ausgeprägte Injektion. Schon zu diesem Zeitpunkt wies das Kammerwasser bei schräg einfallendem

Licht eine ausgeprägte Opaleszenz auf. Der Einblick in die tieferen Augenabschnitte war nur schemenhaft möglich. In den folgenden Tagen nahm die Kammerwassertrübung stark zu und bot schließlich einen milchigen Aspekt. Die Pupille war nur undeutlich zu erkennen, eine Lichtreaktion war nicht auslösbar. Das Verhalten des Tieres entsprach diesem schwerwiegenden Lokalbefund: es nahm nur sehr wenig Nahrung auf, wirkte apathisch und mied helles Licht. Zum Ende der ersten Woche p.i. war die Entzündung auf ihrem Höhepunkt. Die äußeren Lider waren leicht ektropioniert und es bestand ein diskreter Exophthalmus. Das Tier wirkte noch immer sehr teilnahmslos, nahm jedoch wieder größere Futtermengen an. Am Ende der 2. Woche p.i. setzte vom Limbus her eine oberflächliche und tiefe Hornhautvaskularisation ein.

In der 5. Woche p.i. zeigten die entzündlichen Symptome eine rückläufige Tendenz. Abbildung 49 zeigt den Lokalbefund zu dieser Zeit: noch immer sind die Lidränder hyperämisch, eine Ektropionierung der Lider und eine Protrusio bulbi besteht jedoch nicht mehr. Deutlich ist die bis zum Hornhautzentrum reichende oberflächliche und tiefe Vaskularisation zu beobachten. Hornhaut und Vorderkammer sind noch immer getrübt. Die Iris zeigt eine massive Hyperämie, die rot durch die getrübten vorderen brechenden Medien hindurchschimmert. Schemenhaft zu erkennen ist die weißgraue Trübung des Glaskörpers. Zum Ende der 7. Woche p.i. setzte eine allmähliche Abflachung der Vorderkammer ein, ein Druck-

unterschied gegenüber der gesunden Seite war jedoch erst in der 8. Woche p.i. palpatorisch feststellbar. In der 10. Woche p.i. fühlte sich der rechte Bulbus steinhart an, der Allgemeinzustand des Tieres zeigte eine erneute Verschlechterung. Die Prüfung des Gewichtes ergab in der 12. Woche p.i. einen Verlust von 280 g gegenüber dem Ausgangswert. In der 18. Woche p.i. hatte sich diese Differenz auf 390 g erhöht. Konjunktiva, Sklera und Iris waren nach wie vor hyperämisch; noch immer bestand ein deutlicher Druckunterschied. Zu Anfang der 23. Woche p.i. wurde das Tier durch Genickschlag getötet und seziert. Der Gewichtsverlust betrug seit dem Versuchsbeginn 760 g.

Nicht weniger heftig war die entzündliche Reaktion des letzten Tieres (Nr. 6) auf die intraokuläre Applikation von Wurmlarven. Auch hier fand sich schon am 1. Tag p.i. ein ausgeprägtes Lidödem mit eitrigen Verklebungen der Wimpern und Lidränder. Die Konjunktiva zeigte Veränderungen in Form eines Ödems und einer massiven Hyperämie. Hornhaut und Kammerwasser waren getrübt, gaben jedoch den Blick auf die hyperämische Iris frei. Die Pupille reagierte verzögert auf Licht, Synechien waren zu diesem Zeitpunkt nicht vorhanden. Am 8. Tag p.i. begannen Gefäße auf die Hornhautoberfläche vorzuwachsen. In der 2. Woche p.i. befand sich die akute Entzündung auf ihrem Höhepunkt. Es bestand eine gemischte konjunktivale Injektion. Das Kammerwasser zeigte eine milchige Trübung. Die oberflächliche Vaskularisation hatte das

Hornhautzentrum fast. In der 3. Woche p.i. war eine diskrete Verkleinerung des rechten Bulbus gegenüber der gesunden Seite festzustellen, die im weiteren Verlauf im Sinne einer Phthisis rasch fortschritt. In der 4. Woche p.i. waren die Lider noch immer eitrig verklebt, das entzündliche Ödem war jedoch rückläufig. Die Hornhaut war weißlich getrübt, eine Beurteilung tiefer gelegener Augenabschnitte war unmöglich. Der Bulbus war nur noch halb so groß wie auf der Gegenseite. Der Allgemeinzustand des Tieres ging mit dem schweren Augenbefund parallel: das Tier nahm nur geringe Futtermengen an. Abbildung 50 zeigt den Lokalbefund in der 6. Woche p.i.: die Lidränder sind eitrig verschmiert, stellenweise besteht eine Madarosis. Der Bulbus ist auf etwa ein Drittel seiner normalen Größe geschrumpft. Die Kornea ist stellenweise bindegewebig organisiert und zeigt Veränderungen im Sinne einer sklerosierenden Keratitis. In der 9. Woche p.i. wurde das Tier auf Anraten des zuständigen Tierarztes durch Genickschlag getötet. Die Messung des Gewichtes ergab gegenüber dem Ausgangswert keine wesentliche Änderung.

Von beiden Tieren wurden für die histologischen Untersuchungen Proben aus der Bulbuswand, den zervikalen Lymphknoten des gleichseitigen Abflußweges und Organproben aus dem Herzen, der Lunge, dem Zwerchfell, der Milz und der Niere entnommen und in Kunstharz eingebettet. Die sorgfältige Inspektion der histologischen Präparate konnte jedoch auch hier keinen Mikrofilariennachweis erbringen.

Besonderes Augenmerk wurde auf einige Proben aus Lymphknoten des Tieres mit der Nr. 6 gelegt, die bei der makroskopischen Untersuchung durch ihre Größe aufgefallen waren. Jedoch erbrachten selbst elektronenoptische Kontrollen hier keinen Anhalt für das Vorhandensein oder das Einwirken von Wurmlarven.

5. Diskussion

5.1. Augenbefall

Bisher liegen zum Augenbefall bei tierpathogenen Filariosen keinerlei Untersuchungsergebnisse anderer Autoren vor, die auf histologischen oder elektronenoptischen Untersuchungen basieren. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde gezeigt, daß sich die Larven von L.carinii ausschließlich im Kapillarnetz der Chorioidea aufhalten. Der vordere Augenabschnitt war frei von Larven. Der allgemeine Verbreitungsmodus der Mikrofilarien mit dem Blutstrom läßt auch hier auf ein Erreichen des hinteren Augenpols über die kurzen Ziliararterien und die Zentralarterie schließen.

Leber (1914) berichtete erstmals bei einer Infektion mit W.bancrofti über miliare Embolien und Thrombosierungen in retinalen Gefäßen, welche die Blutsäule unterbrachen. In der Umgebung fanden sich weiße Degenerationsherde. Er führte diese Erscheinungen auf Verlegungen der Gefäßlumina durch die Larven zurück. Toussaint (1965) fand bei Patienten mit Loa loa - Infektion zahlreiche Mikrofilarien sowohl in retinalen als auch in chorioidalen Blutgefäßen. Langlois (1962) und Corrigan (1968) sahen unter Loa loa - Mikrofilariämie Arterienverschlüsse und Netzhautblutungen. Auch Maertens

und Dechef (1976) beschrieben vaskuläre Komplikationen wie Zentralarterienverschlüsse, Netzhaut- und Glaskörperblutungen sowie Papillenödeme. Alle diese Beobachtungen beschränken sich auf die Gefäße des hinteren Augenpols. Auch die eigenen Ergebnisse zeigen, daß sich die Larven von L.carinii im Auge ausschließlich intravasal aufhalten und weit in die Endstrombahn des Gefäßnetzes vordringen, so daß die Lichtungen kleiner Kapillaren verlegt werden können. Bei einer großen Anzahl solcher Gefäßverschlüsse ist mit einer Mangelversorgung der empfindlichen retinalen Strukturen in den entsprechenden Versorgungsgebieten zu rechnen.

Der Verbreitungsweg der Mikrofilarien von O.volvulus führt über die Gefäße und Kapillaren des lymphatischen Systems und dieInterzellularräume verschiedener Gewebe, insbesondere der Haut. Während die Larven der zuvor beschriebenen Filarienarten im vorderen Augenabschnitt nie anzutreffen waren, ist dieser für die Larven von O.volvulus ein Hauptziel ihrer Wanderung. Trojan (1975) behauptet auf Grund eigener Untersuchungen, daß die Larven die Bulbuswand auf subkonjunktivalem Wege erreichen, um in das Hornhautstroma und in die Vorderkammer einzudringen. Thylefors et al. (Thylefors et al., 1977; Thylefors, 1978) betrachten die Befallintensität des vorderen Augenabschnittes als ein Indiz für die Schwere des gesamten okulären Krankheitsbildes. Neumann et al. (1973) stellen zum Befall des hinteren Augenabschnittes auf Grund eigener histologischer Untersuchungen die These auf, daß

daß die Mikrofilarien den hinteren Augenpol über die Zwischenzellräume der Sklera erreichen. Ein Mikrofilariennachweis in der Chorioidea gelang ihnen nur vereinzelt. Eine weitere Hypothese zum Befall des hinteren Augenabschnittes durch O.volvulus - Larven stellen Bird et al. (1976) auf. Sie vermuten als Invasionsstrecke das perivaskuläre Gewebe der kurzen Ziliararterien und die durch sie bedingten Perforationsstellen in der Sklera. Sie stützen ihre Hypothese mit den beiden klinischen Beobachtungen, daß einerseits die Fundusbefunde regelmäßig im Bereich der Eintrittsstellen der Ziliararterien liegen, und andererseits das Stadium der Erkrankung beider Augen nur ausnahmsweise synchron ist, was bei einem Erreichen auf dem Blutwege wahrscheinlich wäre. Duke et al. (1976 c) fanden O.volvulus - Larven ausschließlich unter Therapie mit filariziden Therapeutika in geringer Anzahl im peripheren Blut, woraus auch sie den Schluß zogen, daß O.volvulus - Larven das Auge normalerweise auf interstitiellem Wege erreichen. Einen Übertritt von Larven ins Kammerwasser direkt aus dem Blutstrom halten sie daher für unwahrscheinlich.

Die häufig beobachteten Perfusionsstörungen im Bereich der Netzhaut- und Chorioidalgefäße sind nicht wie bei den "hämatogenen Mikrofilariosen" auf embolische Verschlußphänomene zurückzuführen, sondern beruhen, wie klinische und histologische Befunde belegen, auf entzündlichen Prozessen. Mit großer Wahrscheinlichkeit sind diese auf eine Reaktion des

wirtseigenen Immunsystem auf abgestorbene Larven bzw. deren Stoffwechselprodukte zurückzuführen. Die Pathogenese Filariose-bedingter ophthalmologischer Erkrankungen ist also bei interstitiellen Filariosen grundsätzlich verschieden von jener bei intravasalen Filariosen.

Da die L.carinii - Larven das Nagerauge auf dem Blutweg erreichen, dürfte es in erster Linie zum Studium der letzteren geeignet sein. Eine Anwendung dieses "Tiermodells" auf die okuläre Onchozerkose erscheint deshalb nicht sinnvoll.

Ein zweiter Schwerpunkt bei der Untersuchung des Auges im Rahmen der vorliegenden Arbeit bildete die Inokulation von L.carinii - Mikrofilarien in verschiedene Abschnitte von Kaninchenaugen. Ähnliche Versuche wurden schon von Duke et al. mit Mikrofilarien von O.volvulus an Kaninchenaugen unternommen. Dabei injiziierten sie die Larven unter die Konjunktiva in den Glaskörper und unter die Netzhaut (Duke et al., 1972; Garner et al., 1973; Duke et al., 1975 a; Duke et al., 1976 a; Garner et al., 1976).

Außerdem verglichen sie die Pathogenität von Larven verschiedener geographischer Verbreitungsgebiete. Sie registrierten die pathologischen Veränderungen und führten zum Versuchsende an den enukleierten Bulbi histologische Untersuchungen durch. Beim Vergleich mit Beobachtungen bei der

okulären Onchozerkose des Menschen fanden sie zahlreiche Übereinstimmungen, ohne jedoch deren Pathogenese abschließend klären zu können.

In der vorliegenden Arbeit bestand das Inokulat aus Mikrofilarien der Nagerfilarie L.carinii, die subkonjunktival in die Vorderkammer und den Glaskörper appliziert wurden. Der anschließende klinische Verlauf und die erhobenen Befunde waren um so schwerwiegender, je tiefer die Larven in das Auge appliziert worden waren. Dabei war eine gewisse Ähnlichkeit zu Onchozerkose-typischen Läsionen lediglich im Bereich des vorderen Augenabschnittes in Form einer sklerosierenden Keratitis und Iritis festzustellen. Diese Veränderungen stellten sich jedoch innerhalb weniger Monate ein, also sehr viel schneller als bei der über Jahrzehnte verlaufenden Onchozerkose. Ferner waren die Veränderungen nicht spezifisch für filariotische Erkrankungen, sondern stellen sich auch bei zahlreichen anderen auf das Auge wirkenden Noxen ein. Die Onchozerkose ist letztendlich nur durch den Nachweis von Mikrofilarien im Bereich des vorderen Augenabschnittes sicher zu diagnostizieren.

Die Anwendbarkeit von Tieraugen zur Erforschung Filariose-typischer Augenläsionen ist durch zwei Überlegungen eingeschränkt:

1. Es muß vermutet werden, daß die in ihrem Pathomechanismus noch ungeklärten Wirkungen der Filarienlarven durch die Irritationen, welche durch die Applikationsweise am Auge verursacht werden, teilweise oder ganz überdeckt

werden. Hinzu kommt, daß die Larven zumindest im Bereich des hinteren Augenabschnittes an Orte erfolgt, die bei natürlicher Infektion das Ziel und nicht der Ausgangspunkt der Larveninvasion sind.

2. Eine zweite Einschränkung beruht auf dem spezifischen Verhältnis zwischen Parasit und Wirt. Charakteristisch insbesondere für Endoparasiten ist, daß sie im Laufe der Evolution die Fähigkeit entwickelt haben, sich gegen die Immunabwehr ihrer jeweiligen Wirte weitgehend zu schützen. Diese Spezialisierung beinhaltet andererseits, daß die Parasiten von dem Moment an, in dem sie in einen Fehlwirt geraten, sehr schnell als "Fremdeiweiß" erkannt werden und damit dem vollen Angriff des Immunsystems ausgesetzt sind.

Es gibt zahlreiche Veröffentlichungen, die die letzte Behauptung stützen. Zielke (1979) applizierte beispielsweise metazyklische Larven von W.bancrofti auf verschiedene Nager (Meriones unguinatus, Mastomys natalensis) und stellte fest, daß die Larven nach einiger Zeit schwere Läsionen aufwiesen, wobei es in keinem Fall zur Entwicklung adulter Filarien kam. Sogar bei der Übertragung von L.carinii, deren natürlicher Wirt in der Regel die amerikanische Baumwollratte (Sigmodon hispidus litoralis) ist, auf weiße Laborratten stellte Olson (1959) fest, daß dieses dem natürlichen Wirt phylogenetisch sehr ververwandte Versuchstier nur eine geringe Empfänglichkeit für den Parasiten zeigte. Diese Erfahrung wurde von Wenk et al. (1967), der L.carinii auf

zahlreiche andere Nager zu übertragen versuchten, bestätigt. Auch sie stellten erhebliche Unterschiede im Hinblick auf die Kultivierbarkeit von L.carinii in nicht natürlichen Wirten fest. Jean et al. (1980) übertrugen schließlich subkutane Onchozerka-Knoten von Patienten auf verschiedene Versuchstiere und beobachteten, daß die Parasiten innerhalb kurzer Zeit größten Teils abgetötet wurden oder zumindest erhebliche Schäden aufwiesen. Alle diese Berichte lassen darauf schließen, daß die Abwehrreaktionen, die ein Parasit hervorruft, um so heftiger sind, je geringer die phylogenetische Verwandtschaft zwischen dem jeweiligen Fehlwirt und seinem natürlichen Wirt ist. Die erfolgreiche Kultivierung eines Endoparasiten in einem nicht natürlcihen Wirt kann nur erwartet werden, wenn dessen Immunsystem durch Krankheit oder andere Manipulationen (Splenektomie, immunsuppressive Therapie etc.) ausgeschaltet oder beeinträchtigt ist. So berichten beispielsweise Greene et al. (1978) über den Nachweis tierpathogener Mikrofilarien im peripheren Blut einer Patientin, die wegen eines systemischen Lupus erythematodes hohe Dosen von Kortikosteroiden zugeführt bekam.

Zusammenfassend sollte daher davon ausgegangen werden, daß die artifizielle Applikation von Filarienlarven im Hinblick auf die komplizierte, multifaktorielle Pathogenese von Filariose-bedingten Augenschäden nicht zu verwertbaren Ergebnissen führt.

5.2. Organbefall unter natürlichen Bedingungen sowie unter filarizider Therapie

Die im ersten Absatz dieses Kapitels angestellten Überlegungen über die Unterschiede zwischen interzellulärem und untravasalem Verbreitungsmodus von Filarienlarven lassen vermuten, daß auch für den Organbefall die Larvenwanderungswege von Bedeutung sind. O.volvulus - Larven als Vertreter des interzellulären Verbreitungstyps wurden bisher in der Aorta und in anderen Blutgefäßen, in der Niere, im Urin, in der Lunge und im Sputum, in der Leber, in der Milz, im lymphatischen System, im Nervengewebe und im Liquor sowohl bei natürlicher Infektion als auch unter filarizider Therapie nachgewiesen (WHO, 1974). Duke et al. (1975 b, 1976 b, c) berichten von einem Larvennachweis von O.volvulus im peripheren Blut nur unter filarizider Therapie. Sie berichten weiter, daß auch im Sputum und Urin Larven nur nachgewiesen werden konnten, wenn zuvor ein Larvenübertritt in das Blut durch entsprechende Maßnahmen hervorgerufen worden war. Sie weisen außerdem darauf hin, daß die Leber unter Therapie mit Diäthylkarbamazin eine wichtige Rolle bei der Elimination der in den Blutkreislauf gelangten Larven einnimmt. Ergebnisse, die auf pathologisch-anatomischen bzw. histologischen Untersuchungen beruhen, liegen zum Organbefall bei Onchozerkose bisher nicht vor.

Erste Untersuchungsergebnisse über die Organver

teilung der Filarienlarven bei Infektion mit L.carinii legte Williams (1948) vor. Er untersuchte die Lungen, das Herz, das Zwerchfell, die Leber, die Milz, die Nieren und die Speicheldrüsen histologisch. Er vermutete, daß die Larven den Blutkreislauf von der Pleurahöhle aus über die Lungenkapillaren und das Herz erreichen. In diesen Organen fand er auch die höchsten Larvendichten. Daraus folgerte er, daß die Lungen die Haupteintrittspforten in den Blutkreislauf darstellen. Im Herzmuskel wies er neben den intravasalen eine große Anzahl von Larven nach, die sich zwischen Muskelzellen aufhielten. Im Zwerchfell fand er nur wenige Mikrofilarien, die sich teilweise auch im Interzellularbereich aufhielten. In Leber, Milz und Niere beobachtete er nur vereinzelte intravasale Larven.

Auch in der vorliegenden Arbeit wurden in der Lunge und im Herzen Mikrofilarien in großer Anzahl angetroffen. Im Unterschied zu den Beobachtungen von Williams wurden in Zwerchfell, Leber und Milz häufig Larven beobachtet. Vermutlich beruhen diese abweichenden Beobachtungen in Leber und Milz auf der mit größerer Sicherheit durchzuführenden, elektronenmikroskopischen Identifikation quergeschnittener Filarienlarven in diesen zahlreichen Organen.

Hewitt et al. (1947) verwendeten erstmalig Wildfänge von mit L.carinii infizierten Baumwollratten zur Testung filarizider Substanzen, speziell des

Diäthylkarbamazins. Dabei beobachteten sie eine drastische Abnahme der Mikrofilariämie unter Therapie. Hawking et al. (1948) gelang es erstmalig, den Entwicklungszyklus von L.carinii zur Testung filarizider Substanzen unter Laborbedingungen aufrecht zu erhalten. Hawking (1950) und Sewell (1950) stellten fest, daß unter Einfluß von Diäthylkarbamazin die Konzentration der Larven im peripheren Blut absinkt, während sie gleichzeitig in der Leber rapide ansteigt. In diesem Zusammenhang machte Woodruff (1951), der Loa loa - Patienten vor und nach Diäthylkarbamazinbehandlung Leberbiopsien entnahm, die Beobachtung, daß auch bei diesen die Mikrofilariendichte in der Leber nach Verabreichung des Therapeutikums stark zunahm. Dabei waren die meisten beobachteten Mikrofilarien von zahlreichen phagozytierenden Zellen umgeben. Taylor (1960) ergänzte diese Befunde, indem sie die Verbreitung der Filarienlarven von L.carinii im Kapillarnetz der Leber in vivo beobachtete. Sie stellte fest, daß die Larven vor der Applikation von Diäthylkarbamazin frei in den Leberkapillaren zirkulierten, mitunter sogar eine aktive Bewegung gegen den Blutstrom erkennen ließen. Nach Applikation von 50 mg/kg Diäthylkarbamazin beobachtete sie, daß innerhalb von 5 Minuten die Mehrzahl der Larven fest an den Kapillarwänden haftete. Im weiteren Verlauf des Experimentes sah sie, daß die Larven von Leukozyten attackiert wurden, wobei die Anzahl der beteiligten Zellen im Laufe der Zeit stark zunahm. Zahner et al. (1978) richteten ihr Augenmerk bei der Untersuchung der Larvenelimination unter Diäthylkarbamazin neben der Leber auf die Milz, die Niere und die

Lunge. Sie fertigten nach Verabreichung des Medikamentes über einen Zeitraum von 72 Stunden Quetschpräparate von diesen Organen an und stellten gleichzeitig die Larvenkonzentration im peripheren Blut fest. Auch sie beobachteten einen Abfall der Larvenkonzentration im peripheren Blut bei gleichzeitiger Kumulation und Fixation mit anschließenden zellulären Abwehrvorgängen in den Leberkapillaren. Daneben registrierten sie eine Immobilisation der Mikrofilarien auch in der Milz und in den Nieren in jeweils verschieden großen zeitlichen Abständen zu den entsprechenden Vorgängen in der Leber. Eine anfängliche Immobilisation der Larven in der Lunge war schon eine Stunde nach Therapiebeginn nicht mehr nachweisbar.

Auch in der vorliegenden Arbeit konnten in verschiedenen Organen zahlreiche Larven beobachtet werden, die in Kontakt mit Phagozyten standen bzw. von deren Zytoplasma teilweise oder ganz umschlossen waren. Besonders häufig fand sich dieses Phänomen in der Leber unter Therapie mit Diäthylkarbamazin. Dabei schienen oft die eosinophilen Granulozyten an den Abwehrvorgängen beteiligt zu sein. In der Lunge fanden sich in unbehandelten Tieren hohe Larvendichten, die unter Therapie mit Diäthylkarbamazin und Metrifonat zurückgingen.

Zahners Beobachtungen über Fixationsvorgänge in der Niere konnten im Rahmen der eigenen Untersuchungen nicht bestätigt werden. Zeichen für zelluläre Abwehrvorgänge fanden sich hier nicht, vielmehr schienen die Larven passiv in das Kapillarnetz

der Niere verschleppt worden zu sein.

Bisher existieren nur wenige Publikationen über morphologische Veränderungen von Filarienlarven unter Therapie. Erste elektronenoptische Beobachtungen veröffentlichten Schardein et al. (1968) über Veränderungen bei L.carinii - Larven unter Therapie mit Diäthylkarbamazin. Neben den beschriebenen zellulären Abwehrvorgängen berichten sie über Therapie-induzierte Veränderungen an den Filarienlarven selbst. Die Kutikula war verbreitert, die Zellmembranen waren aufgehoben und die Zellorganellen deformiert oder nicht mehr nachweisbar. Schardein et al. (1968) beobachteten einzelne Mikrofilarien, die in das Zytoplasma von Hepatozyten eingedrungen waren, deren Struktur im Vergleich zu den extrazellulär liegenden Larven intakt schien. Jedoch hatten auch diese Larven ihre Scheide eingebüßt. Langham et al. (1978) untersuchten Larven von O.volvulus nach perkutaner und peroraler Diäthylkarbamazintherapie. Sie stellten besonders bei lokaler Anwendung des Medikamentes ausgeprägte Degenerationszeichen an den Larven mit Auflösung der Kutikula und weitgehender Zerstörung der Zellstruktur fest. Auch sie fanden eine starke Beteiligung der zellulären Komponenten der Immunabwehr.

Erste Veröffentlichungen über die Wirkung von Metrifonat auf O.volvulus - Larven legen Burchard et al. (1979 a) vor. Sie fanden eine Verbreiterung und vermehrte Elektronentransparenz der Kutikula mit

Verlust ihrer Schichtung. Die Larvenringelung zeigte eine deutliche Abflachung. Die Larvenzellen enthielten besonders in Kernnähe zahlreiche Vakuolen, die Amphiden hatten ihre Zilien verloren. Wie unter Diäthylkarbamazin zeigten die Zellmembranen auch unter Metrifonat Auflösungserscheinungen. Gleichzeitig nahm die Elektronendurchlässigkeit des Zytoplasmas zu. Daneben waren zahlreiche Areale zu beobachten, die sich durch eine extrem hohe Elektronendichte auszeichneten. Burchard bezeichnete diese als "osmiophilic myelin figures".

Mehlhorn et al. (1981) fanden unter Therapie mit Diäthylkarbamazin und Metrifonat intrazelluläre Dipetalonema viteae* - Larven in Leber-, Herzmuskel- und Zwerchfellmuskelzellen. Diese Larven schienen von der Wirkung der filariziden Therapeutika unbeeinflußt geblieben zu sein.

Eigene Untersuchungen legen die Vermutung nahe, daß die Larvenkonzentrationen in den einzelnen Körperorganen unter Therapie stark von jenen unter natürlichen Bedingungen abweichen. Deutlich wird dies bei Betrachtung der Gewebe von Lunge, Herz und Zwerchfell, die unter Therapie eine deutlich geringere Larvendichte aufwiesen als im untherapierten Tier. Es scheint, daß die Larven unter Einfluß von Filariziden vermehrt das Blutgefäßsystem verlassen und in den Interzellularbereich vordringen. Ein

---

* Synonyma: D.witei, D.blanci

intrazelluläres Vorkommen konnte für L.carinii - Larven im Rahmen der vorliegenden Arbeit nicht nachgewiesen werden.

Die Filarizid-bedingten Schädigungen der Mikrofilarien schienen sich nicht selektiv auf bestimmte Strukturen zu beschränken, sondern setzten offenbar überall an. Die Scheide ging häufig verloren; die Kutikula nahm an Breite zu und verlor schließlich ihre Schichtung. Gleichzeitig flachte die Ringelung ab. Die Larvenzellen wurden elektronenlichter, wobei die Zellorganellen zum Teil deformiert wurden oder ganz verschwanden. Terminal lösten sich die Zellgrenzen auf. Die Zellkerne verdichteten sich zum Teil oder wurden elektronentransparenter. Eingeleitet wurde dieser Vorgang durch die Verbreiterung und anschließende Auflösung der perinukleären Membranstrukturen. Die für die Metrifonat-Wirkung typischen "osmiophilic myelin figures" traten regelmäßig auf.

5.3. Der adulte Wurm

Bisher liegen Ergebnisse über die Morphologie von L.carinii nur in geringer Anzahl vor. Die meisten Autoren richten ihr Augenmerk auf die Erforschung des Entwicklungszyklus im Haupt- und Zwischenwirt (Williams, 1948; Scott et al., 1951; Wenk, 1967). Leal-Lara (1978) befaßte sich mit der Histologie der adulten Filarien unter besonderer Berücksichti-

gung der Geschlechtsorgane der weiblichen Adulten. Zum Aufbau des Hautmuskelschlauches, der Darmwand und zu einigen Abschnitten des Genitaltraktes fügte sie elektronenoptische Befunde hinzu.

Im übrigen ist man bei der Diskussion der angestellten Beobachtungen auf Veröffentlichungen über andere Filarienarten angewiesen. So liegt beispielsweise über die Nagerfilarie Dipetalonema viteae eine größere Anzahl von Arbeitsergebnissen vor. McLaren (1972, 1973 a, b) untersuchte die Ultrastruktur der Sinnesorgane, des Nervensystems, die Struktur und Entwicklung der Spermatozyten sowie die Eientwicklung und die Befruchtungsvorgänge. Foor et al. (1971) untersuchten die morphologischen Veränderungen der Spermien nach der Eibefruchtung in weiblichen Adulten von D.viteae. Ellis et al. (1978) fügten diesen Arbeiten Untersuchungsergebnisse über die intrauterine Entwicklung der Mikrofilarien hinzu. Der Vergleich mit den eigenen Ergebnissen bestätigt die enge phylogenetische Verwandtschaft dieser Filarienart mit L.carinii.

Über O.volvulus und W.bancrofti als Vertreter humanpathogener Filarienarten liegen bisher nur vereinzelte Ergebnisse vor. Franz (1979, 1980) befaßte sich rasterelektronenmikroskopisch mit den Oberflächenstrukturen und Sinnesorganen von O.volvulus, die er durch transelektronenmikroskopische Befunde über die Hypodermis und Kutikula ergänzte.

Der Aufbau des Hautmuskelschlauches ist praktisch bei allen Filarienarten gleich. Die im Vergleich zu anderen Arten sehr schmale Kutikula von L.carinii ist jedoch sehr variabel strukturiert. Es bleibt zu prüfen, ob dies Ausdruck eines schnell erfolgenden Umbauprozesses ist mit dem Ziel, der wirtseigenen Immunantwort zu entgehen.

Die in der primären Leibeshöhle gelegenen Organsysteme gleichen sich ebenfalls bei allen Filarienarten. Bei der Untersuchung des weiblichen Geschlechtsapparates fiel auf, daß zahlreiche Larven im Uterus abgestorben waren. Ähnliche Beobachtungen hatten Ellis et al. (1978) über die Larvenentwicklung bei D.viteae gemacht. Sie versuchten dieses Phänomen damit zu erklären, daß sich diese Larven im Zentrum des Uteruslumen befunden hatten, wodurch sie von der Zufuhr der von der Uteruswand sezernierten Nährflüssigkeit abgeschnitten gewesen waren. In der vorliegenden Arbeit wurden verschiedentlich abgestorbene Larven unmittelbar an der Uteruswand gefunden. Die Lage im Uterus scheint also nicht allein entscheidend für eine erfolgreiche Larvenentwicklung zu sein.

Leal-Laras Ausführungen zur synzytialen Struktur der Darmwand können nicht bestätigt werden. Es gelang im Rahmen der vorliegenden Arbeit, ihren epithelialen Aufbau sicher nachzuweisen.

6. Zusammenfassung

Im Rahmen der Filariose-Forschung wurde die Nager-Filarie Litomosoides carinii in experimentell infizierten Wirbeltieren licht- und elektronenmikroskopisch untersucht. Im Vordergrund standen dabei die Untersuchung des okulären Befalls durch die Filarienlarven bei natürlicher Infektion (Wirt: Mastomys natalensis) und nach Applikation in verschiedene Augenabschnitte von Kaninchen.

Weitere Untersuchungsgegenstände waren die Ultrastruktur der adulten Filarien und der Mikrofilarienbefall verschiedener Organe in unbehandelten und mit Filariziden* behandelten Wirten. Dabei wurde der Entwicklung der Mikrofilariendichte in diesen Organen, den therapieinduzierten morphologischen Veränderungen der Larven und den Zeichen einer wirtseigenen Immunabwehr besonderes Augenmerk gewidmet.

Zum Augenbefall wurde im Rahmen dieser Arbeit festgestellt, daß sich die Filarienlarven im Bereich des hinteren Augenpols ausschließlich im chorioidalen Gefäßnetz aufhalten. Vergleichbare humanpathogene Filarienarten sind Loa loa, W.bancrofti und B.malayi, deren Larven ebenfalls mit dem Blutstrom

---

* Diäthylkarbamazin = Hetrazan R
Metrifonat = Dipterex R

zirkulieren und am hinteren Augenabschnitt durch Kapillarverschluß zu umschriebenen Perfusionsstörungen führen können. Die Larven von O.volvulus erreichen das Auge dagegen über die Interzellularräume der Subkutis und des perivaskulären Bindegewebes der den hinteren Augenpol versorgenden Gefäße. Sämtliche Läsionen bei der Onchozerkose sind in erster Linie auf Entzündungen infolge des Absterbens der Larven zurückzuführen. Es ist wahrscheinlich, daß der Invasionsweg der Mikrofilarien für die Art und Lokalisation des ophthalmologischen Krankheitsbildes von entscheidender Bedeutung ist.

Die parallel hierzu durchgeführte Applikation von Mikrofilarien in verschiedene Abschnitte von Kaninchenaugen führte nicht zu verwertbaren Ergebnissen.

Bei den Untersuchungen der übrigen Gewebe und Organe zeigten Lunge, Herz, Zwerchfell und Leber die höchsten Larvendichten. In der Milz fanden sich häufig Larven. Selten waren sie in Skelettmuskulatur und im Gehirn nachzuweisen. Nur vereinzelt gelang der Nachweis in den Nieren, der Subkutis und in Lymphknoten. In allen Organen war das Blutgefäßsystem der bevorzugte Aufenthaltsraum der Larven. Im Interzellularbereich fanden sie sich bei unbehandelten Tieren vereinzelt, während sie unter dem Einfluß von Filariziden die Gefäßlumina häufiger verließen. Hier war stets auch eine starke Aktivierung der zellulären Komponenten der Immunabwehr zu beobachten, was mit massiven Veränderungen der Larvenstruktur wie Kutikulaverbreiterung, Aufhebung der Zell-

grenzen, Deformierung oder Verlust der Zellorganellen, sowie Karyolysis und Bildung extrem elektronendichter Areale, sog. "osmiophilic myelin figures" (nur bei Metrifonat) einherging.

7. Literatur

Barkan, A. : A case of filaria in the anterior chamber. Arch. Ophthalmol. Otol. V : 15 (1876)

Bird, A.C., Anderson, J., Fuglsang, H. : Morphology of posterior segment lesions of the eye in patients with onchocerciasis. Br.J. Ophthalmol. 60 : 2 - 20 (1976)

Burchard, G.D., Albiez, E.J., Bierther, M. : Electron microscopical studies on onchocerciasis. II. skin and microfilariae after treatment with Metrifonate. Tropenmed. Parasitol. 30 : 97-102 (1979 a)

Chatterji, K. : Adult filaria (Bancrofti) in the anterior chamber of the human eye. J. Indian Med. Assoc. 24 : 146 (1954)

Corrigan, M, Hill, D. : Retinal artery occlusion in Loiasis. Br. J. Ophthalmol. 52 : 477-480 (1968)

Dissinaike, A. et al. : Mature female filaria probably Brugia sp., from the conjunctiva of man in West Malaysia. Am. J. Trop. Med. Hyg. 23 : 1023-1026 (1974)

Duke, B.O.L., Anderson, J. : A comparison of the lesions produced in the cornea of the rabbit eye by microfilariae of the forest and Sudan savanna strain of Onchocerca volvulus from Cameroon. I. The clinical picture. Tropenmed. Parasitol. 23 : 354-368 (1972)

Duke, B.O.L., Garner, A. : Reactions to subconjunctival inoculation of Onchocerca volvulus microfilariae in pre-immunized rabbits. Tropenmed. Parasitol. 26 : 435-448 (1975 a)

Duke, B.O.L., Moore, P.J., Vincelette, J. : Factors influencing the passage of Onchocerca volvulus microfilariae into the urine. Tropenmed. Parasitol. 26 : 449-468 (1975 b)

Duke, B.O.L., Garner, A. : Fundus lesions in the rabbit eye following inoculation of Onchocerca volvulus microfilariae into the posterior segment. I. The clinical picture. Tropenmed. Parasitol. 27 : 3-17 (1976 a)

Duke, B.O.L., Vincelette, J., Moore, P.J. : Microfilariae in the cerebrospinal fluid, and neurological complications during treatment of onchoderciasis with Diethylcarbamazine. Tropenmed. Parasitol. 27 : 123-132 (1976 b)

Duke, B.O.L., Moore, P.J., Vincelette, J. : The population dynamics of Onchocercosa volvulus microfilariae during treatment with Suramin and Diethylcarbamazine. Tropenmed. Parasitol. 27 : 133-144 (1976 c)

Ellis, D.S., Rodgers, R., Bianco, A.E., Denham, D.A.: Intrauterine development of the microfilariae of Dipetalonema viteae. J. Helminthol. 52 : 7-10 (1978)

Foor, W.E., Johnson, M.H., Beaver, P.C. : Morphological changes in the spermatozoa of Dipetalonema viteae in utero. J. Parasitol. 57 : 1163-1169 (1971)

Franz, M. : Elektronenmikroskopische Untersuchungen der Oberflächenstrukturen von Onchocerca volvulus (Leuckart, 1893) (Nematoda: Filarioidea). Dissertation. Hamburg (1979)

Franz, M. : Electron microscope study of the cuticle of male and female Onchocerca volvulus from various georaphic areas. Tropenmed. Parasitol. 31 : 149-164 (1980)

Garner, A., Duke, B.O.L., Anderson, J. : A comparison of the lesions produced in the cornea of the rabbit eye by microfilariae of the forest and Sudan-savanna strains of Onchocerca volvulus from cameroon. II. The pathology. Tropenmed. Parasitol. 24 : 385-396 (1973)

Garner, A., Duke, B.O.L. : Fundus lesions in the rabbit eye following inoculation of Onchocerca volvulus microfilariae into the posterior segment. II. Pathology. Tropenmed. Parasitol. 27 : 19-29 (1976)

Greene, B.M., Otto, G.F., Greenough, W.B. III : Circulation non-human microfilaria in a patient with systemic lupus erythematosus. Am. J. Trop. Med. Hyg. 27 : 905-909 (1978)

Grüntzig, J. : Filariosen des Auges in: Aktuelle Ophthalmologie. Hrsg. von J. Küchle. Lehmann, München (1976)

Grüntzig, J. : Die Onchozerkose. Z. Prakt. Augenheilkd. 2 : 47-54 (1981)

Hawking, F., Sewell, P. : The maintenance of a filarial infection (Litomosoides carinii) for chemo-

therapeutic investigations. Br. J. Pharmacol. 3 : 285-296 (1948)

Hawking, F., Sewell, P., Thurston, J.P. : The mode of action of Hetrazan en filarial worms. Br. J. Pharmacol. 5 : 217-238 (1950)

Hewitt, R.I., Kushner, S., Stewart, H.W., White, E., Wallace, W.S., SubbaRow, Y. : Experimental chemotherapy of filariasis. III. Effects of 1-Diethylcarbamyl-4-Methylpiperazine Hydrochlorids against naturally acquired filarial infections in cotton rats and dogs. J. Lab. Clin. Med. 32 : 1314-1329 (1947)

Jean, B., Schulz-Key, H., Wenk, P. : Implatation von adulten Onchocerca volvulus in Mastomys, Meriones und Mäuse. Vortrag. 9. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Parasitologie (1980)

Langham, M.E., Traub, Z.D., Richardson, R. : A transepidermal chemotherapy of onchocerciasis. Tropenmed. Parasitol. 29 : 156-162 (1978)

Langlois, M. : Filariose Loa, Thrombose de l'artére centrale. Rev. Neurol. 107 : 381 (1962)

Leal-Lara, J. : Zur Morphologie, Histologie, Ultrastruktur und zum Reproduktionsverhalten der weiblichen Adultfilarien von Litomosoides carinii (Chandler, 1931) einschließlich Untersuchungen zur Antigenlokalisation. Diplomarbeit. Marburg (1978)

Leber, A. : Filariotische Augenerkrankungen der Südsee. Albrecht von Graefes Arch. Klin. Ophthalmol. 87 : 541-548 (1914)

Lucet, J., Chovet, M. : Loase intraoculaire. Med. Trop. (Mars.) 32 : 523-525 (1972)

Maertens, K., Dechef, G. : Lesions retiniennes vasculaires dans la filariose Loa-loa. Vortrag auf dem V. Kongreß der Societas Ophthalmologica Europaea. Hamburg (1976)

McLaren, D. : Ultrastructural and cytochemical studies on the sensory organelles and nervous system of Dipetalonema viteae (Nematoda: Filarioidea). Parasitology 65 : 507-524 (1972)

McLaren, D. : The structure and development of the spermatozoon of Dipetalonema viteae (Nematoda: Filarioidea). Parasitology 66 : 447-463 (1973 a)

Mc Laren, D. : Oogenesis and fertilization in Dipetalonema viteae (Nematoda: Filarioidea). Parasitology 66 : 465-472 (1973 b)

McMullen, W. : Filaria bancrofti in the interior of the eye. Proc. R. Soc. Med. 31 : 128-130 (1937)

Mehlhorn, H., Piekarski, G. : Grundriß der Parasitenkunde. Fischer, Stuttgart (1981)

Mehlhorn, H., Steinhortst, U., Lindenblatt, B., Grüntzig, J., Thomas, H. : Electron microscopic studies on microfilariae of Dipetalonema viteae and Litomosoides carinii: The occurence of intracellular parasites after treatment with Metrifonate or Diethylcarbamazine. Zentralbl. Bakteriol. (Orig. A) 251 : 263-272 (1981)

Nayar, K. : A case of filariasis oculi. Br. J. Ophthalmol. 16 : 549-551 (1932)

Neumann, E., Gunders, A.E. : Pathogenesis of the posterior segment lesions of ocular onchocerciasis. Am. J. Ophthalmol. 75 : 82-89 (1973)

Nöller, H.G. : Die Blutentnahme aus dem retroorbitalen Venenplexus. Klin. Wochenschr. 33 : 770-771 (1955)

Olson, L.J. : The survival of migratory and post-migratory stages of Litomosoides carinii in white rats. J. Parasitol. 45 : 182-188 (1959)

Osuntokun, O., Olurin, O. : Filarial worms (Loa loa) in the anterior chamber. Br. J. Ophthalmol. 59 : 166-167 (1975)

Raether, W., Meyerhöfer, W. : Quantitative Untersuchungsmethoden zum Nachweis von Mikrofilarien (Litomosoides carinii) mit Hilfe von Zählkammern nach Fuchs-Rosenthal und Jessen sowie Anreicherungsverfahren. Tropenmed. Parasitol. 18 : 99-108 (1967)

Reynolds, E.S. : The use of lead citrate at high pH as en elektron-opaque stain in electron microscopy. J. Cell. Biol. 17 : 208-213 (1963)

Ridley, H. : Ocular onchocerciasis. Br. J. Cphthalmol. Mono. Suppl. 10 : 1-58 (1945)

Schardein, J.L., Lucas, J.A., Dickerson, Ch. W. : Ultrastructural changes in Litomosoides carinii microfilariae in gerbils treated with Diethylcarbamazine. J. Parasitol. 54 : 351-358 (1968)

Scott, J.A., McDonald, E. M., Terman, B. : A desription of the stages in the life cycle of the filarial worm Litomosoides carinii. J. Parasitol. 37 : 425-432 (1951)

Sewell, P., Hawking, F. : Chemotherapy of experimental filariasis. Br. J. Pharmacol. 5 : 239-260 (1950)

Tawara, M. : Eine Filarie in der Vorderkammer eines Japaners. Acta Soc. Ophthalmol. Jap. 40 : 518-528 (1936)

Taylor, A.E.R. : Observations with the ultra pak microscope on microfilariae of Litomosoides carinii circulating in the liver of a cotton rat, before and after the administration of Hetrazan. Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. 54 : 450-453 (1960)

Thylefors, B., Brinkmann, U.K. : The microfilarial load in the anterior segment of the eye. A parameter of intensity of onchocerciasis. Bull. WHO 55 : 731-737 (1977)

Thylefors, B. : Ocular onchocerciasis. Bull. WHO 56 : 63-73 (1978)

Toussaint, D. : Retinopathy in generalized Loa-loa filariasis. Arch. Ophthalmol. 74 : 470-476 (1965)

Trojan, H. : Fundusveränderungen im Sinne einer "flecked retina" bei Onchozerkose. Klin. Monatsbl. Augenheilkd. 166 : 220-227 (1975)

Vaz, Q. : Ackertia gen. nov. for Litomosa burgosi de la Barrera, 1926, with note on variations of Litomosoides carinii (Travassos, 1919). Ann. Trop. Med. Parasitol. 28 : 143-149 (1934)

Venable, J.H., Coggeshall, R. : A simplified citrate stain for use in electron microscopy. J. Cell. Biol. 25 : 407-408 (1965)

Wenk, P. : Der Invasionsweg der metazyklischen Larven von Litomosoides carinii Chandler 1931 (Filariidae). Z. Parasitenkd. 28 : 240-263 (1967)

WHO : Onchocerciasis. Hrsg. A.A. Buck. Geneva (1974)

Williams, R.W. : Studies on the life cycle of Litomosoides carinii, filariid parasite of the cotton rat, Sigmodon hispidus litoralis. J. Parasitol. 34 : 24-43 (1948)

Woodruff, A.W. : Destruction of microfilariae of Loa loa in the liver in loiasis treated with Banocide (Hetrazan). Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. 44 : 479-480 (1951)

Wright, R. : Adult filaria (Wuchereria bancrofti) in the anterior chamber. Br. J. Ophthalmol. 18 : 646-650 (1934)

Zahner, H., Soulsby, E., Weidner, E., Lämmler, G. : Effect of Diethylcarbamazine on the microfilariae of Litomosoides carinii in Mastomys natalensis: Dynamics of cell adhesion, immobilisation and elimination of microfilariae. Tropenmed. Parasitol. 29 : 15-26 (1978)

Ziehlke, E. : Attempts to infect Meriones unguiculatus amd Mastomys natalensis with Wuchereria bancrofti from West Africa. Tropenmed. Parasitol. 30 : 466-468 (1979)

8. Abkürzungsverzeichnis

ÄS	=	Äußeres Stäbchensegment
Al	=	Alveole
Am	=	Amphide
AX	=	Axon
BM	=	Basalmembran
BS	=	Basalschicht
CH	=	Chorioidea
CHR	=	Chromosom
D	=	Deszemet'sche Membran
DA	=	Darmwand
E	=	Kapillarendothel
EM	=	Embryo
EO	=	Eosinophiler Granulozyt
ERY	=	Erythrozyt
G	=	Gallengang
GZ	=	Ganglienzelle
H	=	Hypodermis
HA	=	Haken
HE	=	Hornhautendothel
HL	=	Hypodermalleiste
HS	=	Hornhautstroma
K	=	Kutikula
LVB	=	Lamina vitrea basalis
M	=	Muskulatur
ME	=	Membran
MF	=	Mikrofilarie
MI	=	Mitochondrium
MLI	=	Membrana limitans interna

MS	=	Myelinscheide
MV	=	Nukleus
NF	=	Nährflüssigkeit
NT	=	Neurotubulus
OZ	=	Oozyt
P	=	Podozyt
PG	=	Pigmentgranulum
PH	=	Phagozyt
PL	=	Primäre Leibeshöhle
RE	=	Retina
S	=	Scheide
SP	=	Spermatozyt
SPI	=	Stratum plexiforme internum
SPR	=	Stratum pigmenti retinae
TL	=	Tubuluslumen
TV	=	Tubuläre Vesikel
U	=	Uteruswand
V	=	Nahrungsvakuole
VK	=	Vorderkammer

9. Abbildungen

Abb. 1 - 3 : Hypodermis.
Elektronenmikroskopische Aufnahmen

Abb. 1 : Seitenleiste.
An dieser Stelle besteht die Körperwand nur aus der Kutikula (K) und der Hypodermis (H).

Abb. 2 : Ausschnitt aus einem Nervenaxon mit zahlreichen Neurotubuli (NT).

Abb. 3 : Hypodermalleiste.
Die Nervenaxone (AX) werden von hypodermalen Zytoplasmaausläufern umscheidet. Die großen Pfeile markieren Zellfortsätze der Längsmuskelzellen, die die Erregung von den Axonen fortleiten.

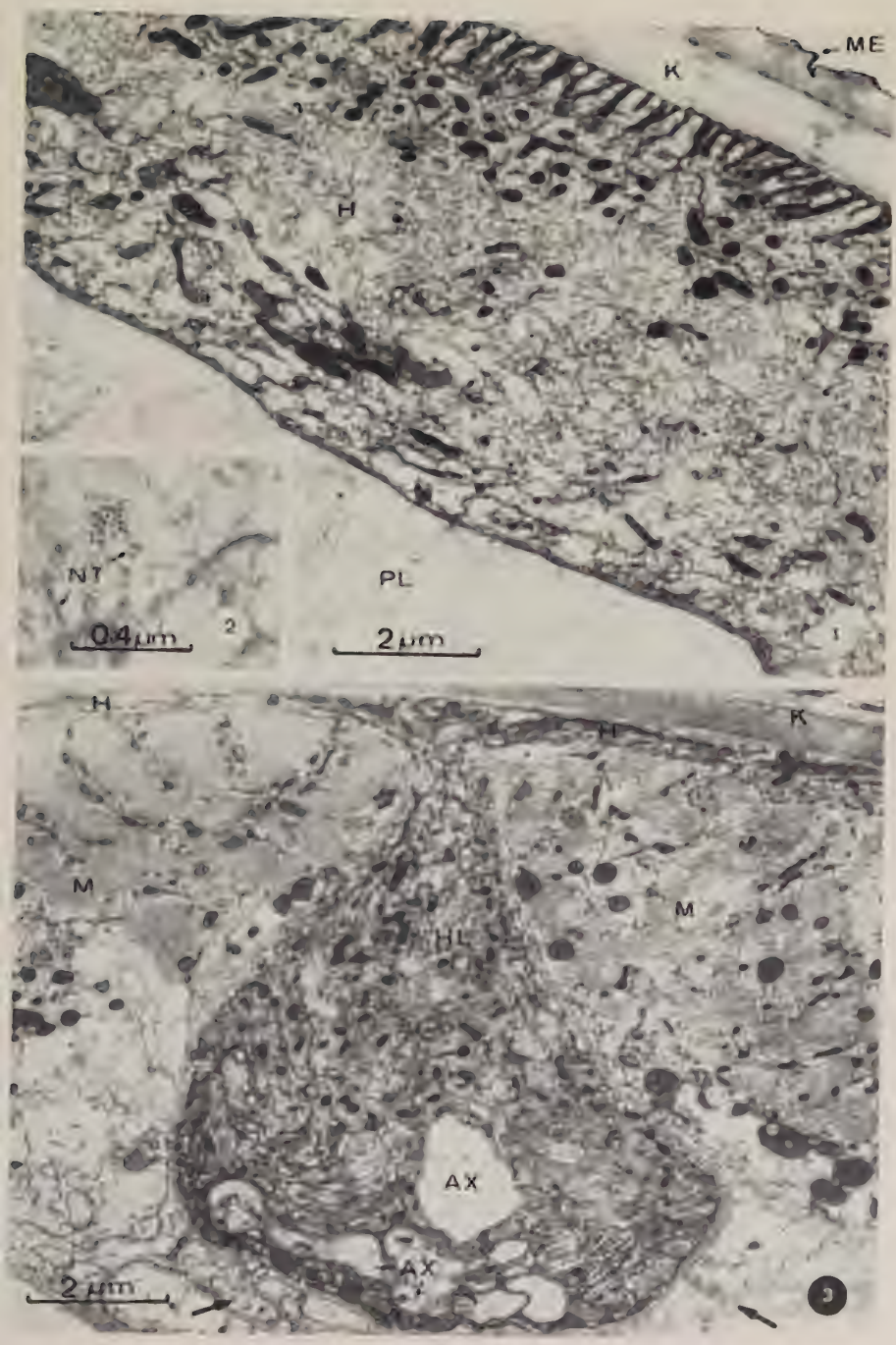

ME
K
H
NT
PL
0.4µm
2
2µm
1
H
H
K
M
M
HL
AX
AX
2 µm
3

Abb. 4 - 6 : Längsmuskulatur.
Elektronenmikroskopische Aufnahmen

Abb. 4 : Querschnitt durch mehrere Längsmuskelzellen.

Abb. 5 : Die Myofibrillen verlaufen in einem spitzen Winkel zur Zellachse. Längsschnitt

Abb. 6 : Übergang zwischen kontraktilem und "zytoplasmatischem" Zellbereich. Um jedes Myosinfilament (Pfeile) sind zahlreiche Aktinfilamente gruppiert.

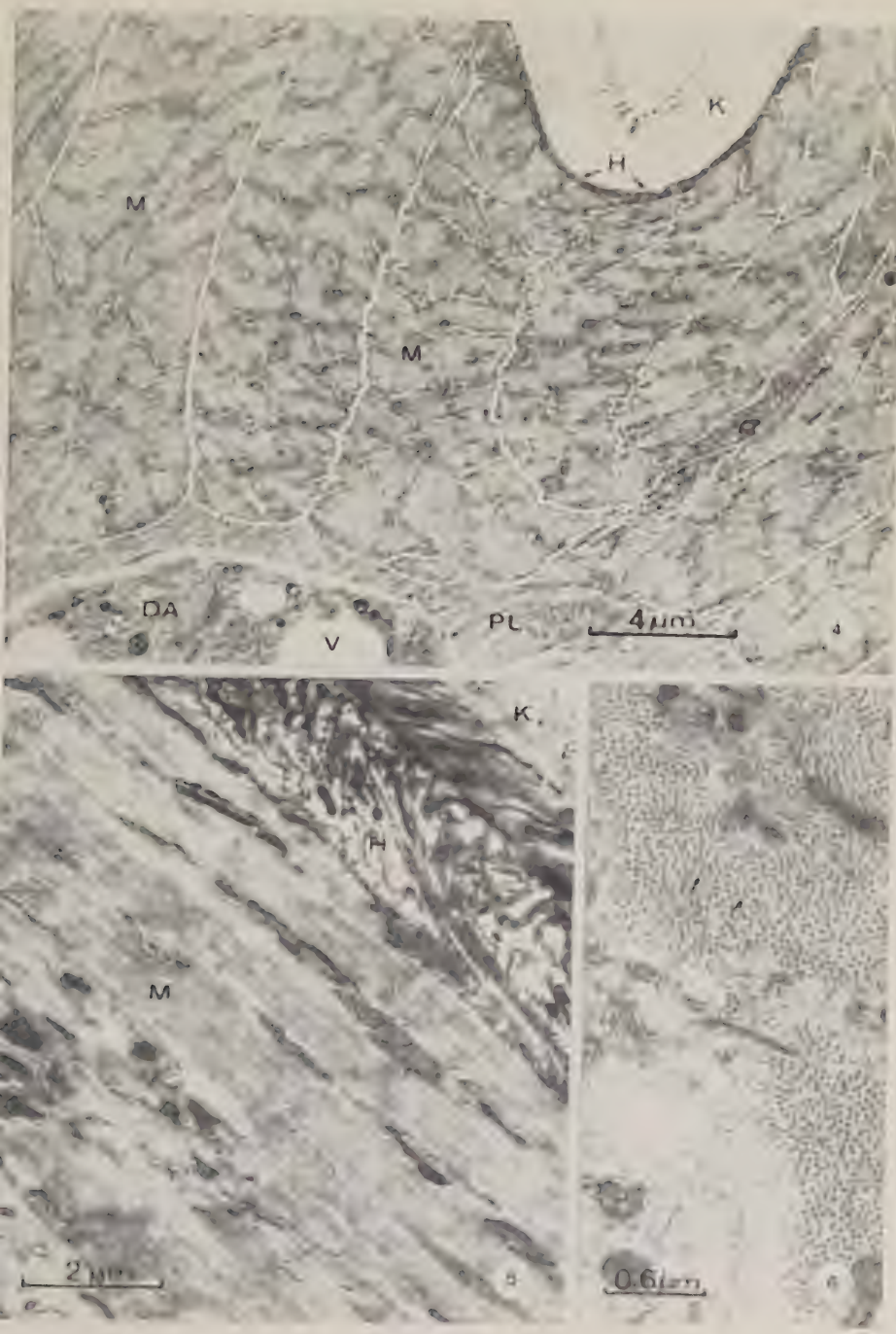

K
H
M
M
DA
V
PL
4µm
K
H
M
2µm
0.6µm

Abb. 7 - 8 : Mitteldarm.
Elektronenmikroskopische Aufnahmen

Abb. 7 : Mitteldarmquerschnitt

Abb. 8 : Darmepithelzelle. (Pfeile: seitliche Zellgrenzen).

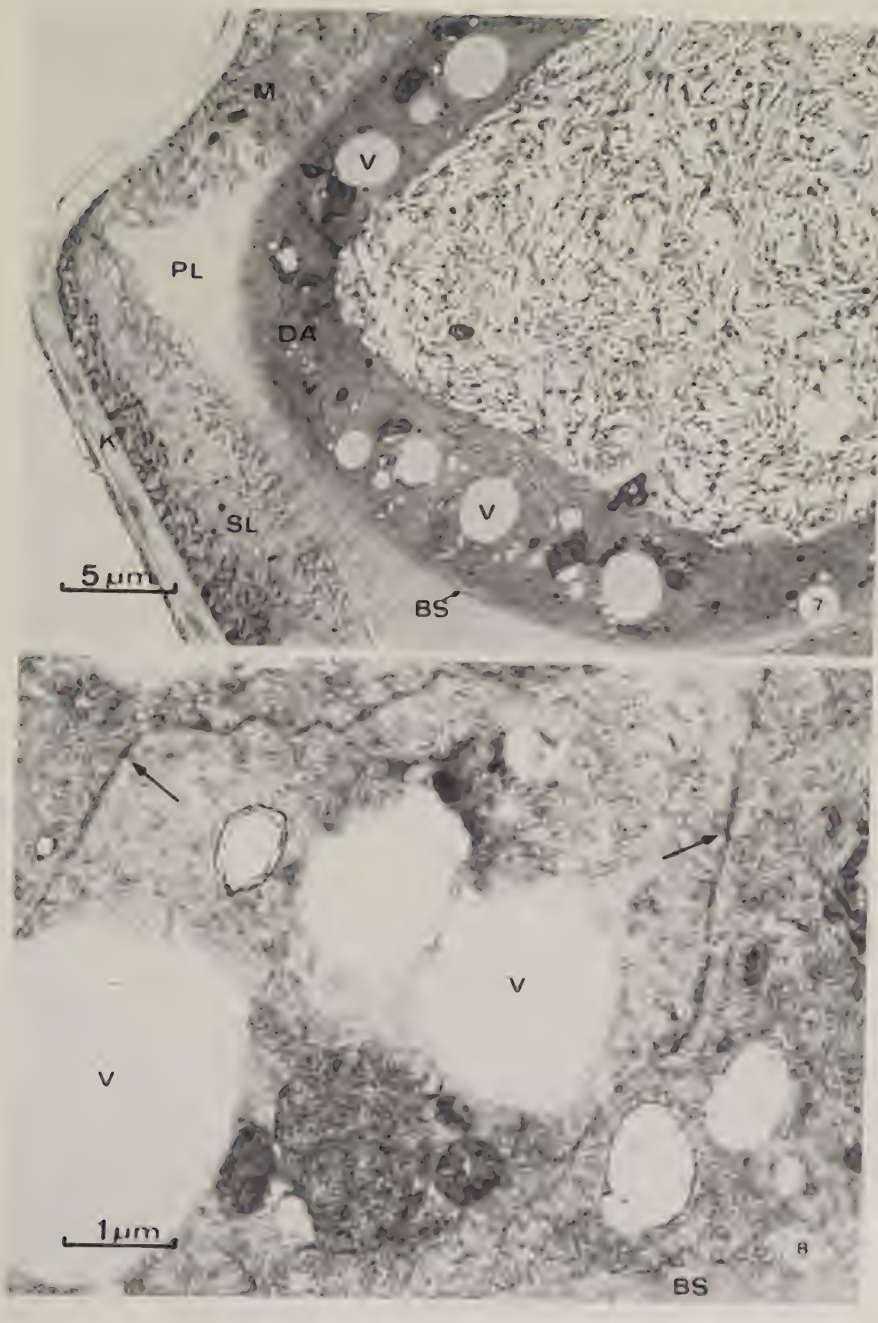

M
V
PL
DA
K
SL
V
5 µm
BS
7
V
V
1 µm
8
BS

Abb. 9 - 10 : Receptaculum seminis.
Elektronenmikroskopische Aufnahmen

Abb. 9 : Spermatozyten (SP) und Oozyten (OZ).

Abb. 10 : Schon kurz nach der Befruchtung wird um jede Eizelle eine Eihaut (Scheide) ausgebildet (S).

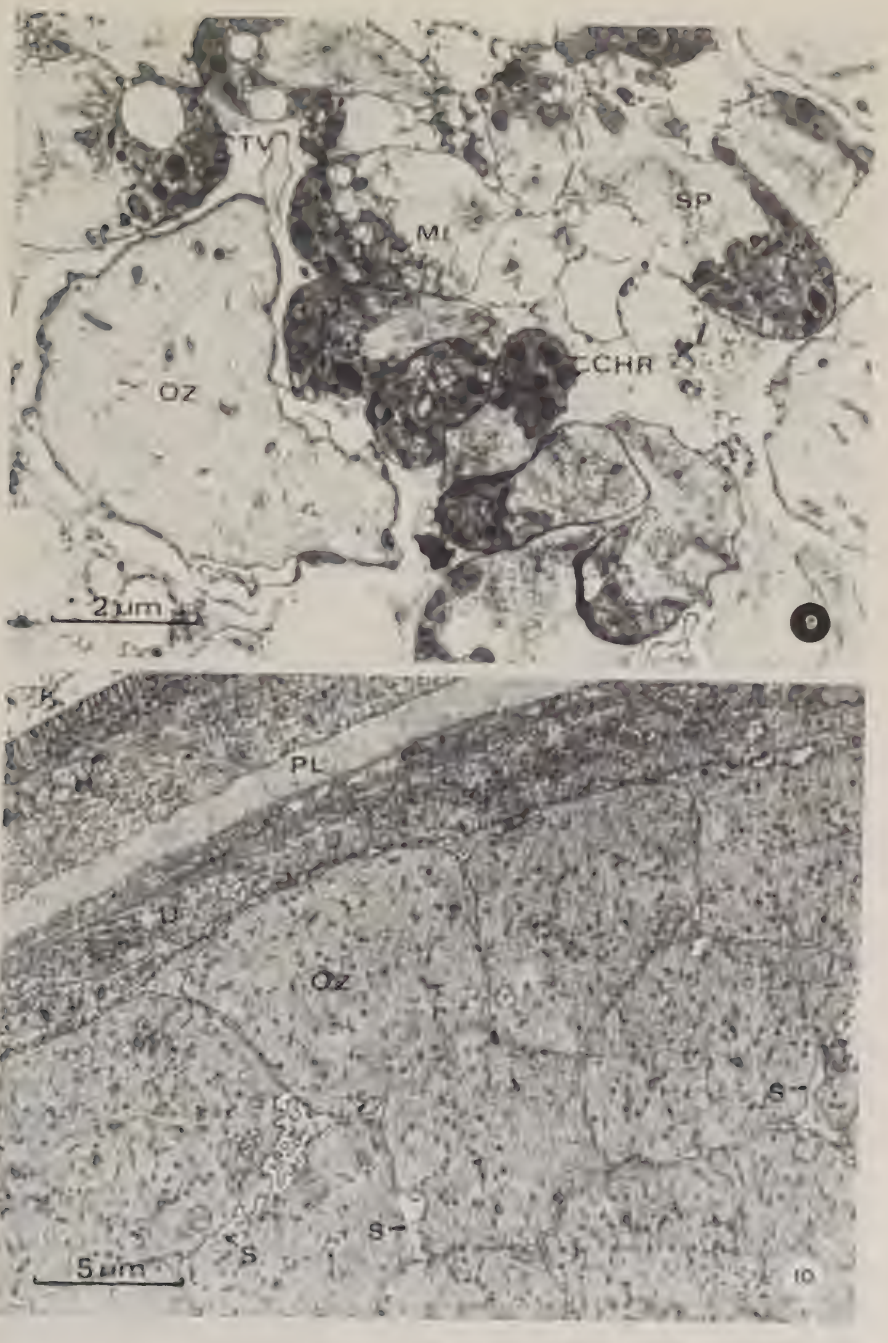

TV
SP
ML
CCHR
OZ
2µm
PL
OZ
S
S
S
5µm
10

Abb. 11 - 13 : Verschiedene Abschnitte des weiblichen Geschlechtsapparates. Elektronenmikroskopische Aufnahmen

Abb. 11 : Vagina vera. Charakteristisch ist die kräftig ausgebildete Ringmuskulatur.

Abb. 12 : Ovar

Abb. 13 : Vagina uterina. Die Ringmuskulatur ist nur schwach ausgebildet. Im Lumen befinden sich zahlreiche Mikrofilarien (Sterne: abgestorbene Larven).

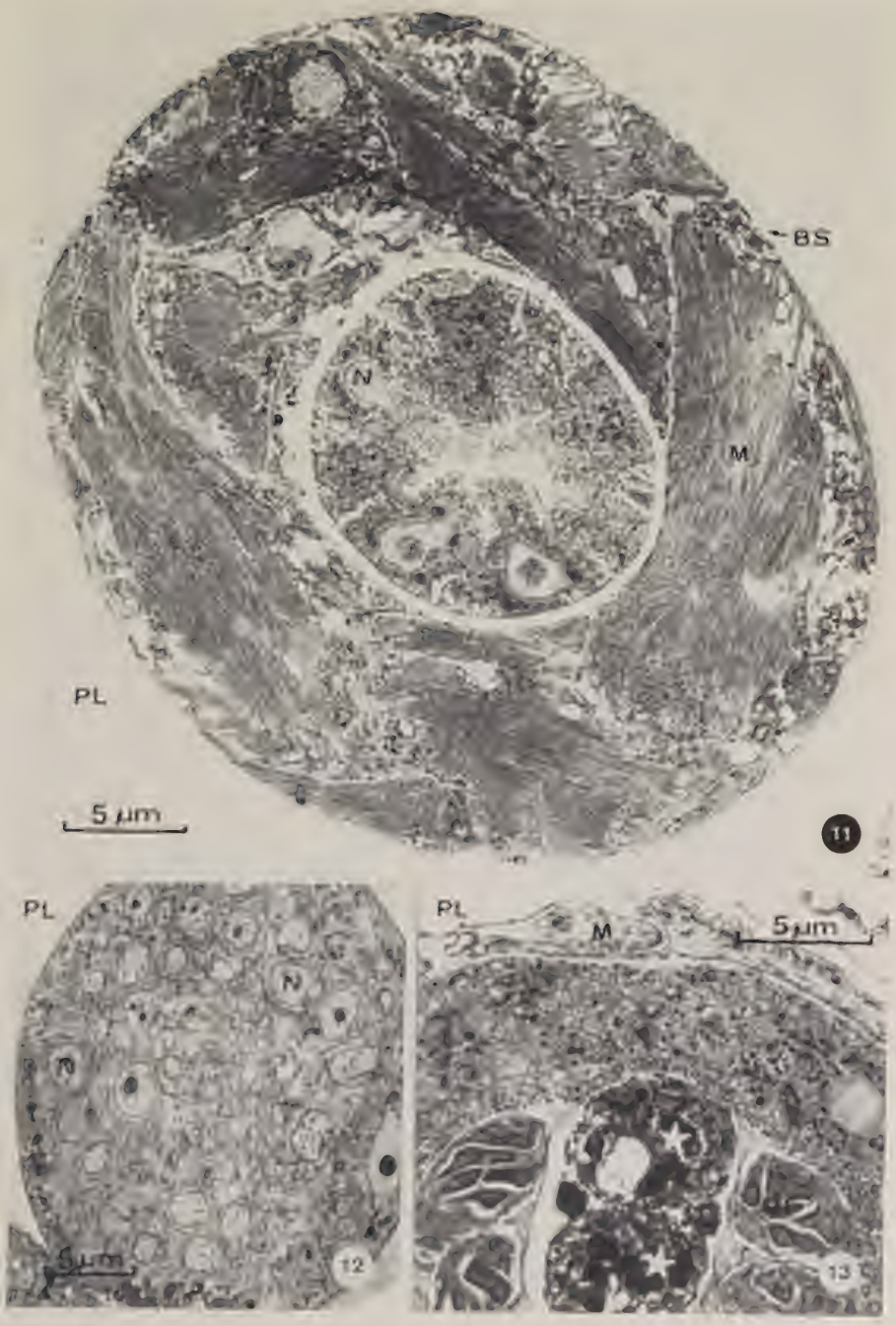

BS
N
M
PL
5 µm
11
PL
N
M
5µm
12
PL
M
5µm
13

Abb. 14 : Querschnitt durch einen Ovidukt-Schenkel. Im Lumen befinden sich zahlreiche Spermatozyten (SP). Elektronenmikroskopische Aufnahme

Abb. 15 : Längsschnitt durch die Körperwand einer Mikrofilarie. Elektronenmikroskopische Aufnahme

K
H
M
PL
SL
M
NL
SP
SP
MV
N
5µm
14
S
M
K
15

Abb. 16 - 17 : Verschiedene Entwicklungsstadien der Mikrofilarien im Uterus. Elektronenmikroskopische Aufnahmen

Abb. 16 : Embryonen im Blastulastadium.

Abb. 17 : In Streckung befindliche Embryonen (Stern: Überreste einer abgestorbenen Larve).

PL
U
N
S
NF
CM
5 µm
16

K
H
U
S
N
MF
5 µm
17

Abb. 18 : Reife Mikrofilarien im Uterus.
Elektronenmikroskopische Aufnahme

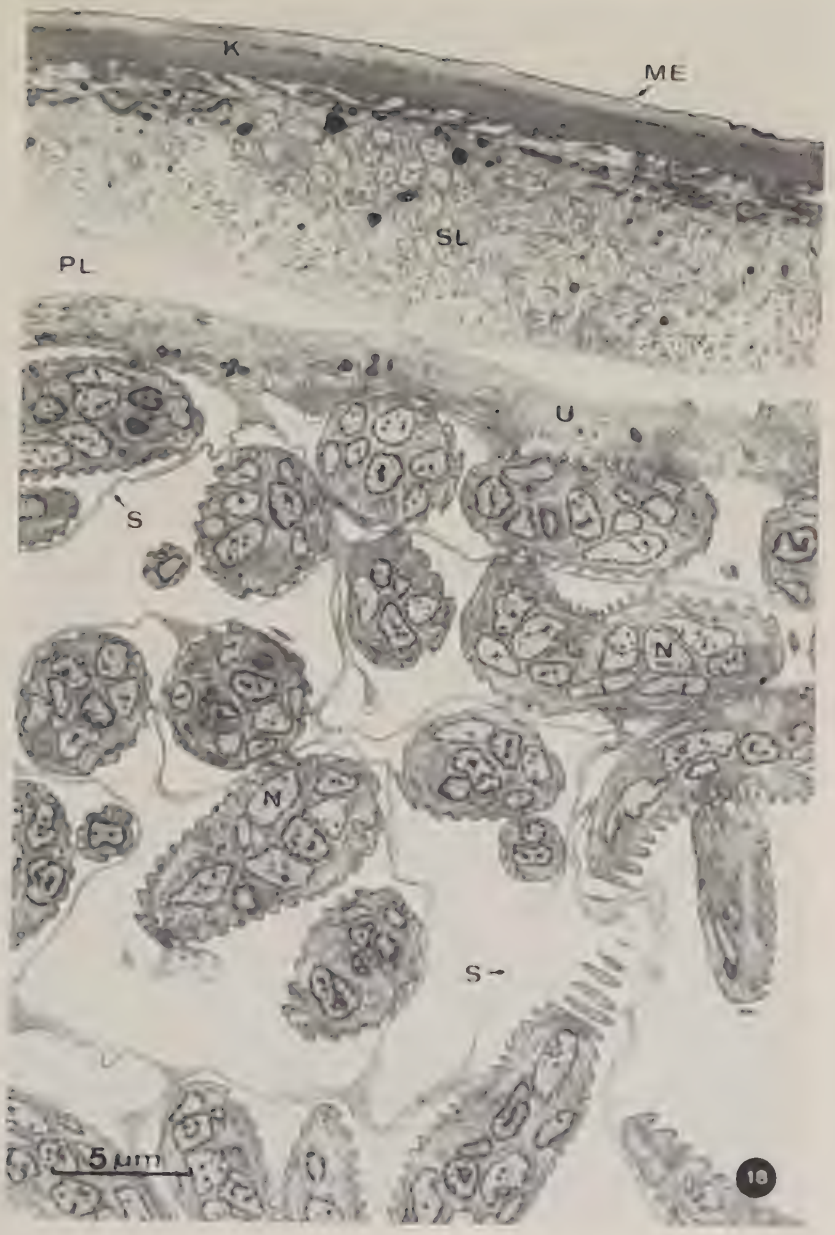
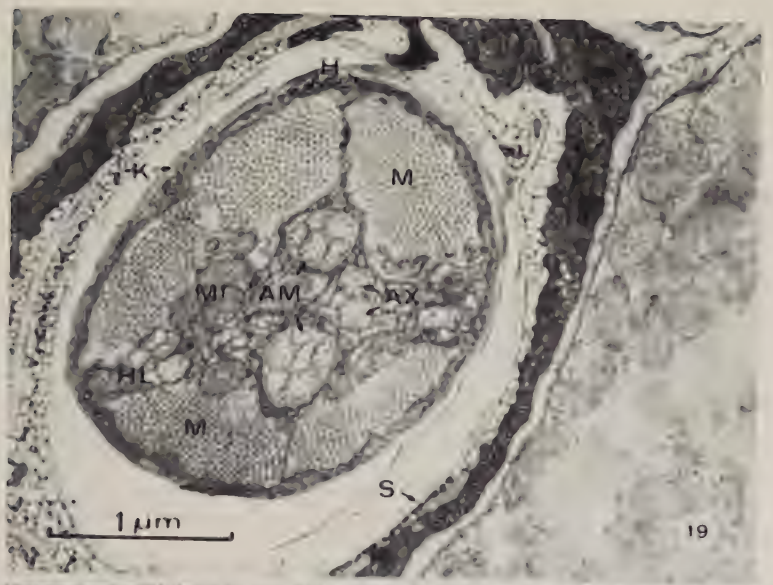

K
ME
SL
PL
U
S
N
N
S
5 µm
18

Abb. 19 - 20 : Larvenquerschnitte.
Elektronenmikroskopische Aufnahmen

Abb. 19 : Querschnitt durch das rostrale Ende einer Larve. Im Zentrum des Larvenkörpers liegen die als Sinnesorgane fungierenden Amphiden (AM).

Abb. 20 : Über die Funktion des im rostralen Körperende liegenden Hakens (HA) ist nichts bekannt.


H
K
M
Mf
AM
AX
HL
M
S
1 µm
19

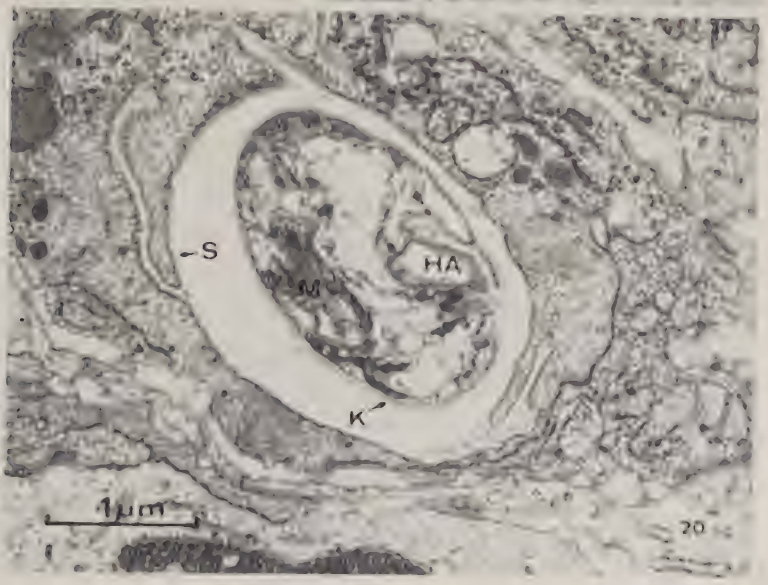

S
M
HA
K
1µm
20

Abb. 21 - 23 : Mikrofilarien in der Muskulatur des Herzens.
Elektronenmikroskopische Aufnahmen

Abb. 21 : Schnitt durch ein Ende einer intravasalen Mikrofilarie. Der Raum zwischen Scheide (S) und Kutikula (K) ist spärlich mit granulärem Material angefüllt.
Unbehandeltes Versuchstier

Abb. 22 : Interzelluläre Filarienlarve.
Unbehandeltes Versuchstier

Abb. 23 : Interzelluläre Filarienlarve.
Therapie mit Diäthylkarbamazin

E
K
S
S
MI
2 µm
21
N
CMF
S
3 µm
MI
22
S
MF
2 µm
23

Abb. 24 - 25 : Mikrofilarien im Zwerchfell.
Elektronenmikroskopische Aufnahmen

Abb. 24 : Interzellulär gelegene Filarienlarve.
Unbehandeltes Versuchstier

Abb. 25 : Auseinandersetzung eines eosinophilen Granulozyten (EO) mit einer Mikrofilarie. Beachte die zweifach gerissene Larvenscheide (Pfeile).
Unbehandeltes Versuchstier

K
M
M
S
N
5 µm
24

EO
N
S
S
N
K
M
MF
2 µm
25

Abb. 26 - 27 : Zelluläre Abwehrreaktionen gegen die Mikrofilarieninvasion in der Zwerchfellmuskulatur. Elektronenmikroskopische Aufnahmen

Abb. 26 : Ein mehrkerniger Phagozyt hat eine Filarienlarve vollständig umschlossen (Pfeile: Zellausläufer des Phagozyten). Die Larve zeigt deutliche Läsionszeichen (Aufhebung der Zellgrenzen, Zerstörung der Zellorganellen).
Therapie mit Metrifonat

Abb. 27 : Von einem Phagozyten eingeschlossene Filarienlarve (Pfeile: Zytoplasmaausläufer des Phagozyten). Die Larve hat ihre Scheide bereits eingebüßt.
Therapie mit Metrifonat

EO
EO
S
PH
N
MF
N
4 µm
26

KK
MF
N
N
PH
MF
N
2 µm
27

Abb. 28 : Mikrofilarie in einer Palliumprobe.
Elektronenmikroskopische Aufnahme

Filarienlarve in einer Kapillare. Die Larve hat das Lumen vollständig verlegt.
Unbehandeltes Versuchstier

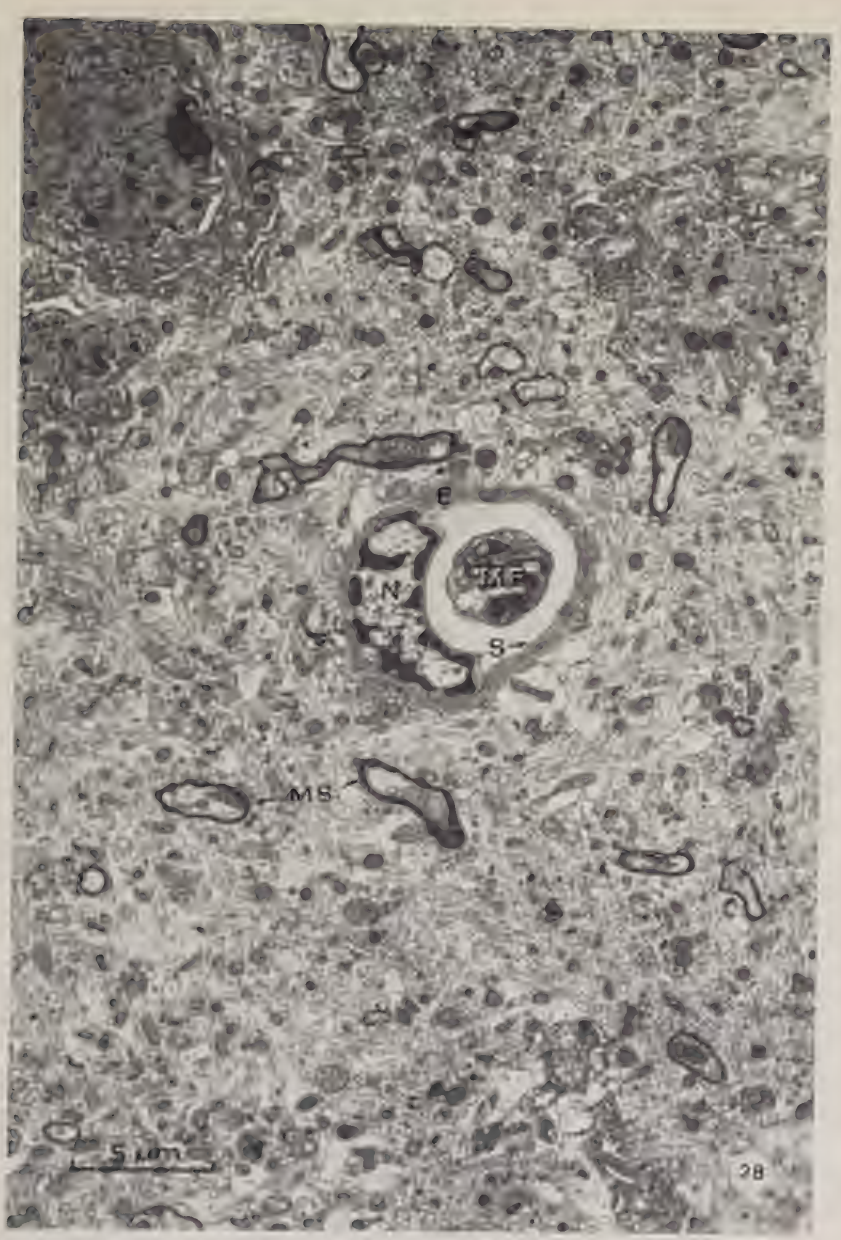
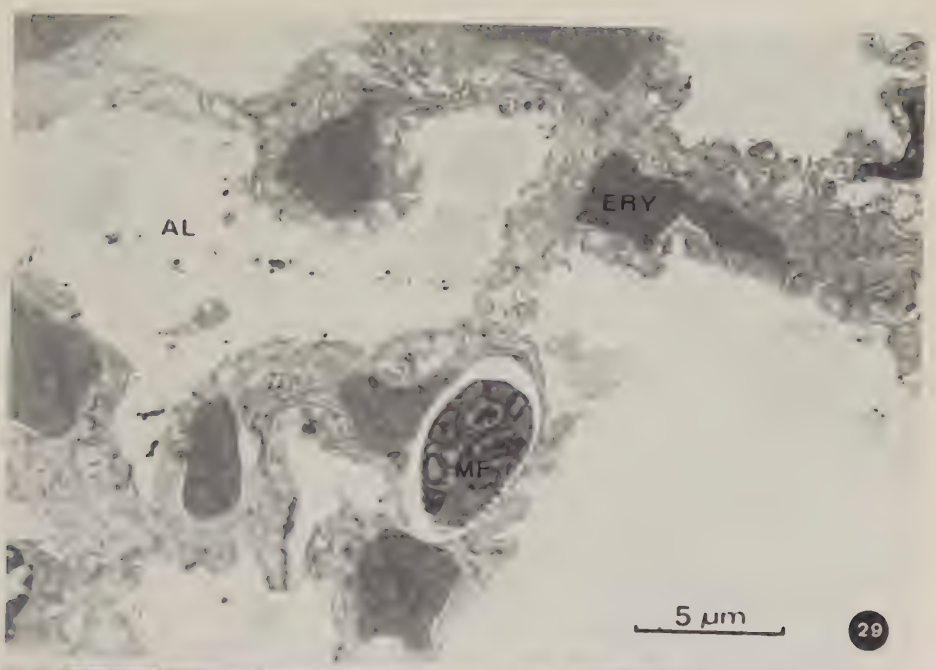

E
MF
N
S
MS
5 µm
28

Abb. 29 - 31 : Mikrofilarien im Lungengewebe.
Elektronenmikroskopische Aufnahmen

Abb. 29 : Querschnitt einer Filarienlarve in einer Lungenkapillare.
Therapie mit Metrifonat

Abb. 30 : Typischer Aspekt einer Mikrofilarie unter Metrifonat-Therapie. Beachte die Areale mit extrem hoher Elektronendichte ("osmiophilic myelin figures" = OF) neben Zellen mit starker Elektronentransparenz.

Abb. 31 : Fortgeschrittenes Stadium der Larvendestruktion unter Metrifonat-Therapie. Die Larvenscheide ist nicht mehr vorhanden. Andere Larvenstrukturen sind nur noch teilweise zu identifizieren.


AL
ERY
MF
5 µm
29

ERY
OF
S
5 µm
30

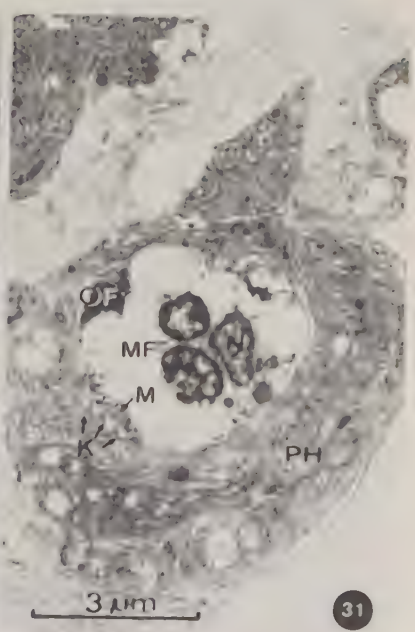

OF
MF
M
K
PH
3 µm
31

Abb. 32 - 34 : Mikrofilarien in der Leber.
Elektronenmikroskopische Aufnahmen

Abb. 32 : Häufigster Aufenthalt waren die Kapillaren und Sinusoide.
Unbehandeltes Versuchstier

Abb. 33 : Phagozytäre Aktivität unter Diäthylkarbamazintherapie. Weitgehend destruierte Larve in einem Sinusoid von einer phagozytierenden Zelle umschlossen.

Abb. 34 : Destruierte Larve von mehreren Abwehrzellen umgeben.
Diäthylkarbamazin-Therapie

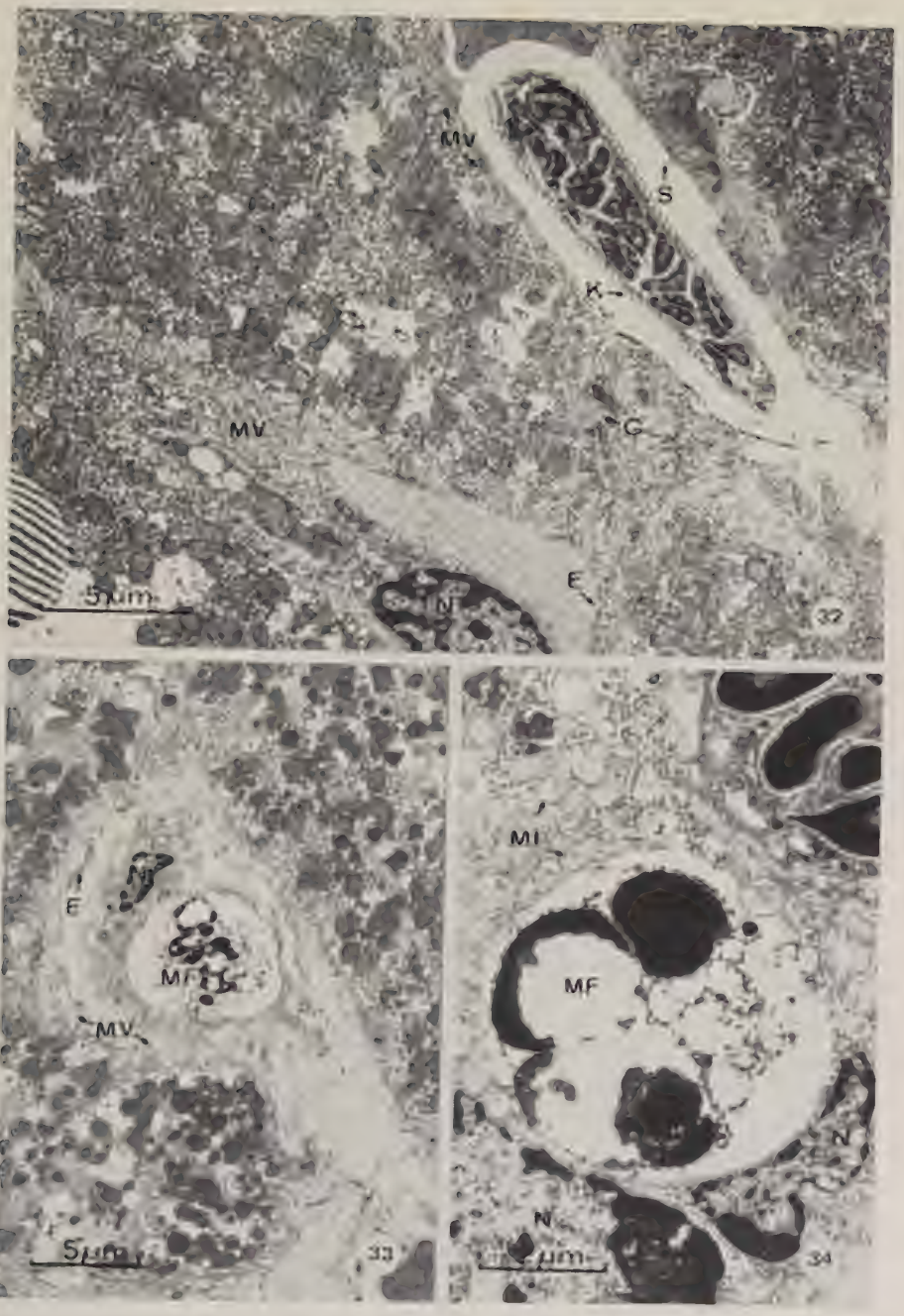

MV
S
K
MV
C
E
5µm
N
32
E
N
MV
5µm
33
MI
MF
N
N
µm
34

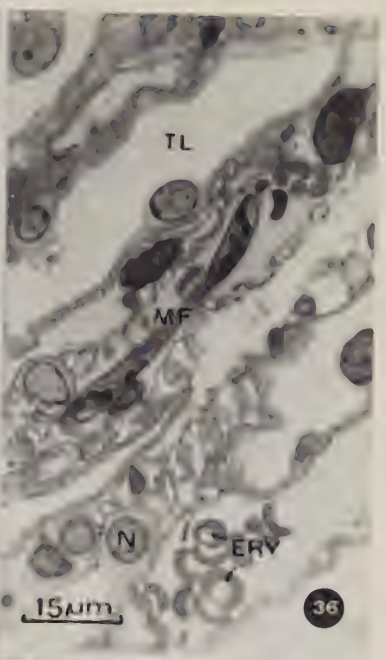
Abb. 35 - 37 : Mikrofilarien in der Niere.
Licht- und elektronenmikroskopische Aufnahmen

Abb. 35 : Mikrofilarie im Lumen einer glomerulären Kapillare.
Unbehandeltes Versuchstier

Abb. 36 : Lichtmikroskopische Aufnahme einer intrakapillären Mikrofilarie im Pyramidenbereich.
Unbehandeltes Versuchstier

Abb. 37 : Intrakapilläre Mikrofilarie neben einem proximalen Tubulus.
Unbehandeltes Versuchstier

P
E
BM
MF
K
S
2 µm
35


TL
MF
N
ERV
1.5µm
36

N
MI
MF
ERV
3µm
TL
37

Abb. 38 - 39 : Mikrofilarien in der Milz.
Elektronenmikroskopische Aufnahmen

Abb. 38 : Längsschnitt einer Mikrofilarie.
Unbehandeltes Versuchstier

Abb. 39 : Zerstörte Larve unter Therapie mit
Diäthylkarbamazin.

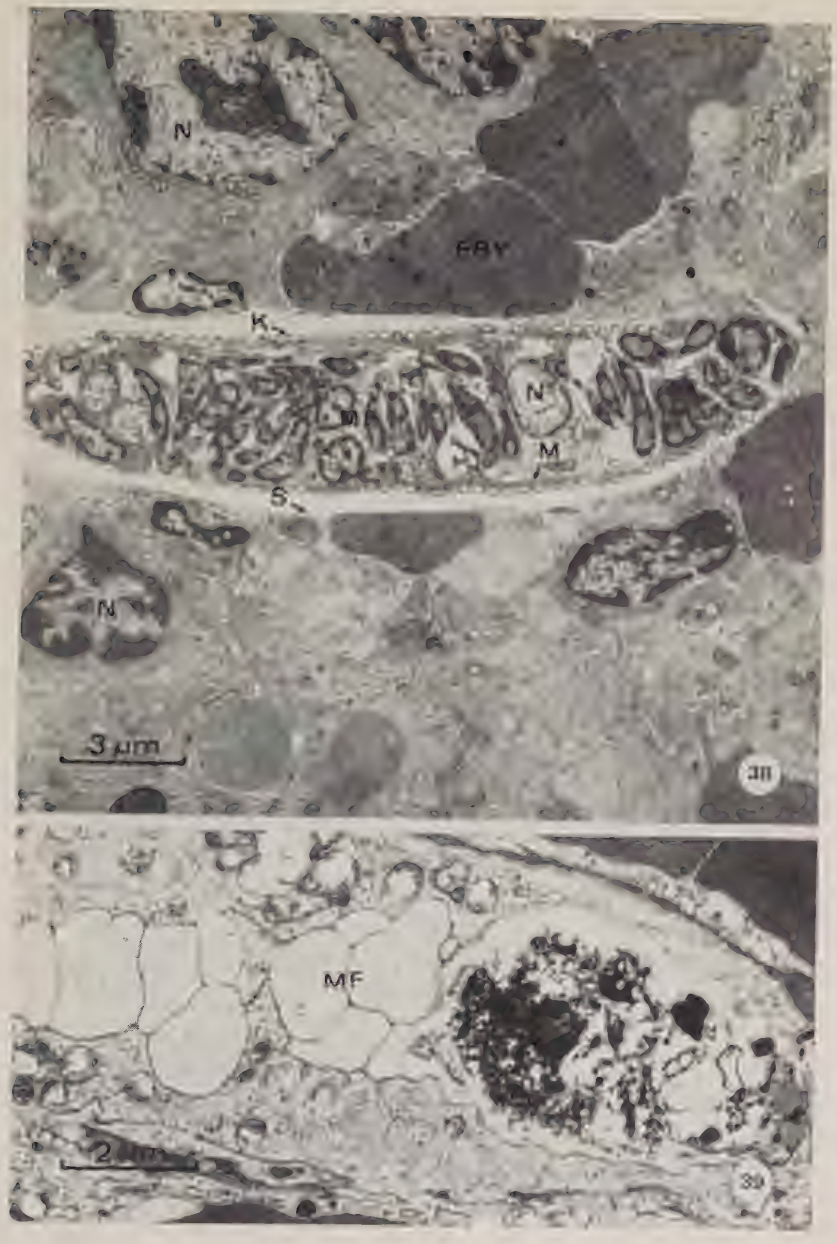

N
FBY
K
N
M
S
N
3 µm
3m
MF
2 µm
3g

Abb. 40 : Mikrofilarien in mesenterialen Lymphknoten.
Elektronenmikroskopische Aufnahme

Zwei Larven werden von mehreren Abwehrzellen attakkiert. Die Pfeile markieren Anheftungsstellen zwischen den Larvenscheiden und den Zellmembranen.
Therapie mit Metrifonat

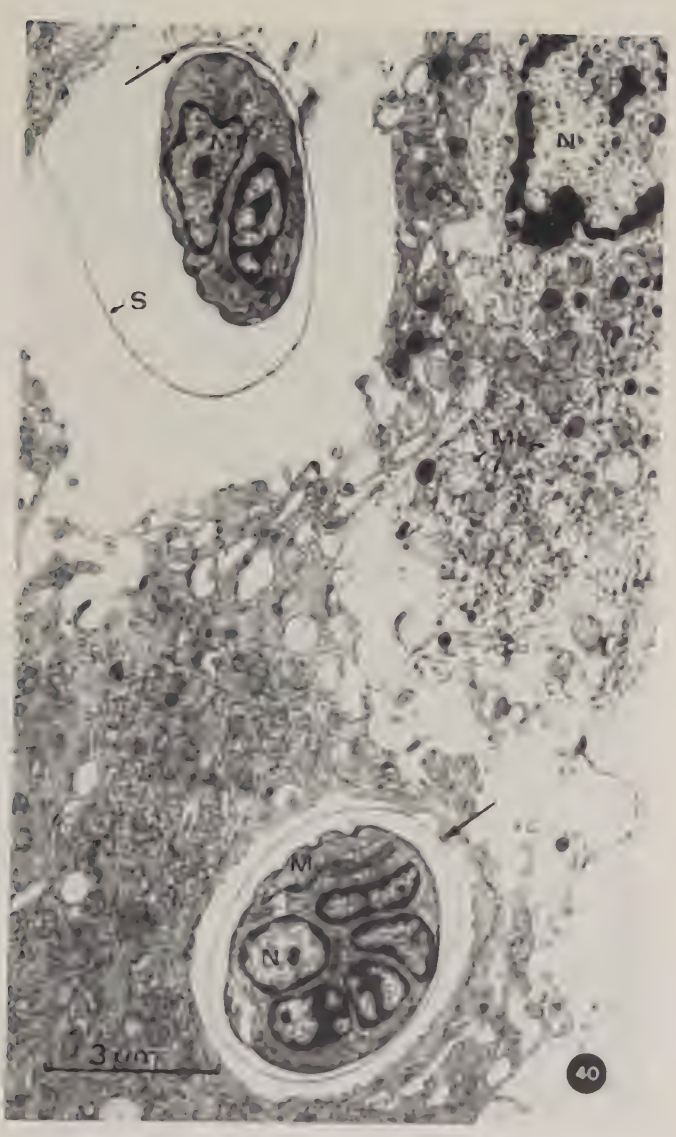

S
N
M
N
M
0.3 μm
40

Abb. 41 - 42 : Elektronenmikroskopische Befunde im Bereich des vorderen Abschnittes des Nagerauges.

Abb. 41 : Hornhautepithel und -stroma. Eine Bowman'sche Membran existiert nicht (BM : Basalmembran).

Abb. 42 : Hornhauthinterfläche. Das zarte Hornhautendothel (HE) liegt einer drei- bis viermal so breiten Deszemet'schen Membran (D) auf. Das Endothel enthält zahlreiche Mitochondrien (MI) vom tubulären Typ. Die Pigmentzellen der Iris sind durch einen zarten endothelialen Zytoplasmasaum gegen die Vorderkammer (VK) abgegrenzt (Pfeile).

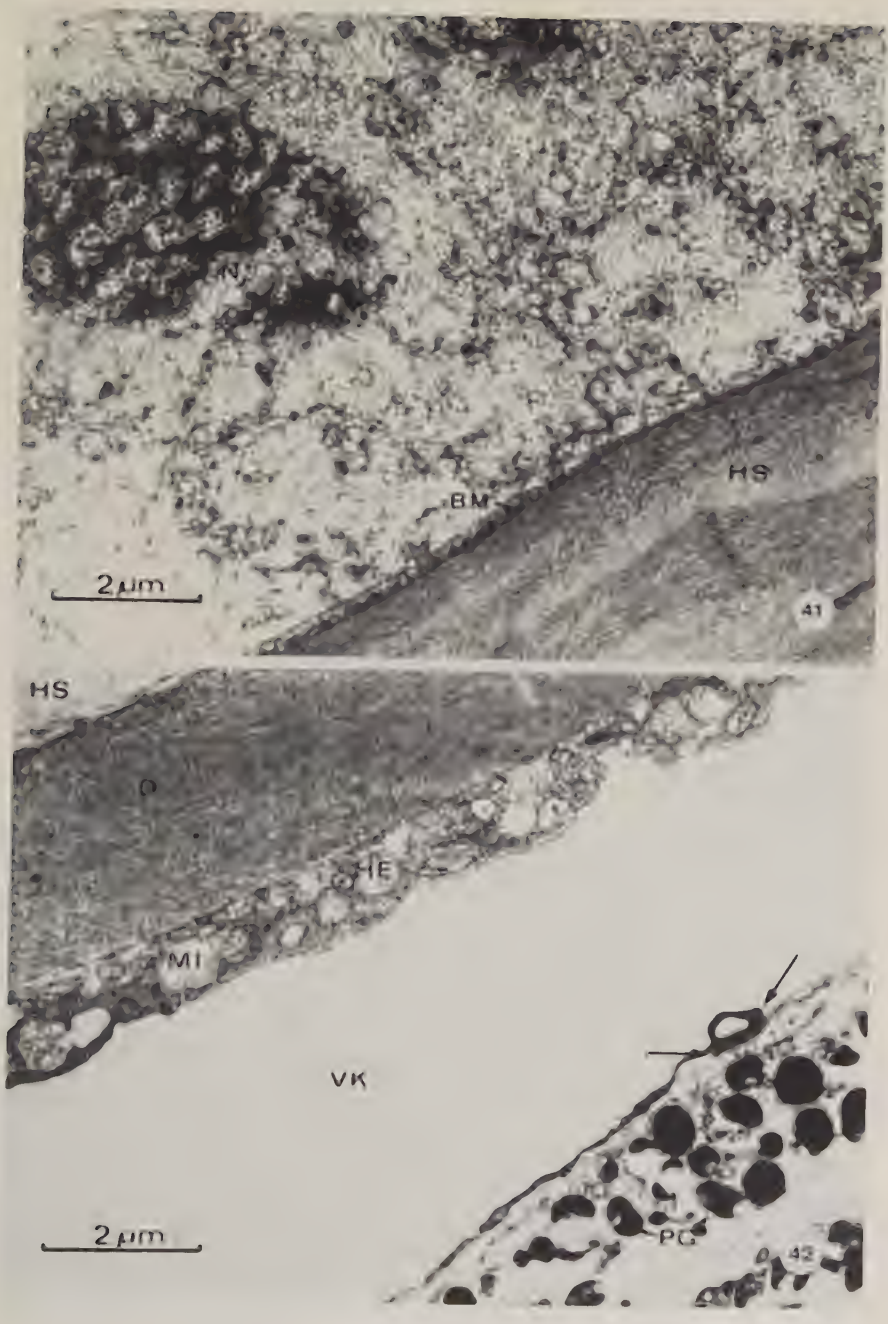

N
BM
HS
2µm
41
HS
D
HE
MI
VK
2µm
PG
42

Abb. 43 : Papillenausschnitt mit einem Ast der Vena centralis.
Elektronenmikroskopische Aufnahme

MLI
ERY
CZ
SGNO
SPI
5µm
43

Abb. 44 - 45 : Licht- und elektronenmikroskopische Aufnahmen von Mikrofilarien in der Choriokapillaris.

Abb. 44 : Lichtmikroskopische Aufnahme einer längsgeschnittenen Mikrofilarie. Unbehandeltes Versuchstier

Abb. 45 : Elektronenmikroskopische Aufnahme einer intrakapillären Mikrofilarie. Unbehandeltes Versuchstier

PG
SPR
N
LVB
S
MF
N
N
SPR
N
PG
PG
5 µm
SPR
RE
CP
MF
44
45

Abb. 46 : Mikrofilarien in der Choriokapillaris.
Elektronenmikroskopische Aufnahme

Die untere Larve füllt das Gefäßlumen fast vollständig aus.

AS
SPR
PC
N
LVB
ERV
MF
S
N
S
MF
L
N
PC
1µm
N
46

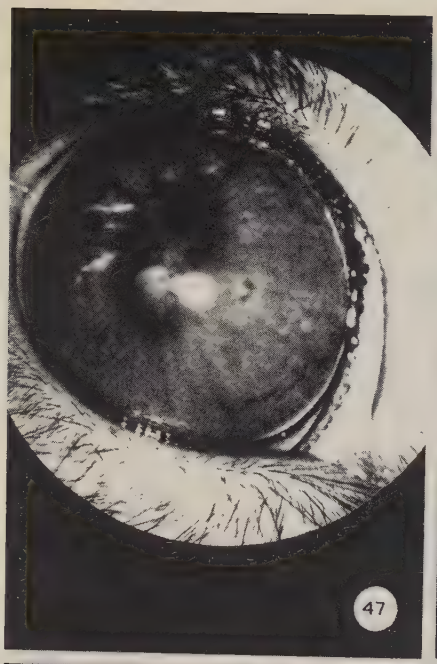
Abb. 47 - 50 : Inokulation von Mikrofilarien in verschiedene Augenabschnitte von Kaninchen.

Abb. 47 : Inokulation von Mikrofilarien in die Vorderkammer (5. Woche post inoculationem (p.i.)). Zirkuläre hintere Synechien. Irissaum zwischen 10^{00} und 12^{00} Uhr zerfasert.

Abb. 48 : Inokulation von Mikrofilarien in die Vorderkammer (5. Woche p.i.). Oberflächliche Hornhautvaskularisation. Hornhauttrübung zwischen 4^{00} und 8^{00}.

Abb. 49 : Mikrofilarieninokulation in den Glaskörper (5. Woche p.i.). Getrübte Hornhaut. Oberflächliche und tiefe Gefäßeinsprossung. Hyperämische Iris. Glaskörpertrübung.

Abb. 50 : Inokulation von Mikrofilarien in den Glaskörper (6. Woche p.i.). Sklerosierende Keratitis. Phthisis bulbi.


47

48

49

50

Ich danke :

- Herrn Professor Dr. med. J. Grüntzig und Herrn Professor Dr. rer. nat. H. Mehlhorn für die Anregung zur vorliegenden Dissertation.

- Herrn Professor J. Grüntzig für die Anleitung bei der Durchführung der tierexperimentellen Untersuchungen sowie für seine Beratung bei der Abfassung des Manuskriptes.

- Herrn Professor Dr. rer. nat. H. Mehlhorn für die Bereitstellung eines Arbeitsplatzes und die gründliche Einführung in die Methoden der Transmissionselektronenmikroskopie.

- Herrn Prof. Dr. med. G. Arnold für die Übernahme des Korreferates.

- Frau L. Langenstraßen für die zuverlässige Unterstützung bei den präparatorischen und photographischen Arbeiten.

Lebenslauf

06.09.1951	als Tochter des Chemikers Felix Lindenblatt und dessen Ehefrau Edith, geborene Winkel, in Berlin geboren
1958-1962	Besuch der Grundschule in Berlin und Arnsberg (Westfalen)
1962-1972	Besuch des Gymnasiums in Arnsberg und Göttingen
09.05.1972	Abitur am Hainberg-Gymnasium in Göttingen
1972-1974	Ausbildung zur MTA an der Reichenbach- Schule in Göttingen
22.04.1974	Staatsexamen als MTA
1974-1975	Berufstätigkeit als MTA am Kantonsspital Zürich
SS 1975 - WS 1975/76	Studium der Chemie an den Universitäten Erlangen und Göttingen
SS 1976 - SS 1977	Studium der Veterinärmedizin an der Freien Universität Berlin
WS 1977/78 - SS 1982	Studium der Humanmedizin an der Universität Düsseldorf
26.04.1982	Ärztliche Prüfung
ab 01.06.1982	Berufstätigkeit als Assistenzärztin am Allgemeinen Krankenhaus Heidberg/ Hamburg